

Revista Brasileira de Mastologia

Orgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Volume 18, Número 1, Jan-Mar/2008

EDITORIAL

- 1 Aprimoramento qualitativo e maioridade

ARTIGOS ORIGINAIS

- 2 O perfil da sexualidade em mulheres com câncer de mama
- 12 Exame clínico das mamas no Programa de Saúde da Família: experiência no litoral sul do Brasil
- 18 Detecção de invasão vascular em biópsia por agulha grossa de carcinoma de mama por meio da técnica IHQ com duplo marcador CD34 e pancitoqueratina AE1/AE3
- 24 Aplicação do índice prognóstico de Nottingham em pacientes com câncer de mama atendidas em um hospital público

RELATOS DE CASOS

- 29 Hemangiopericitoma da mama
- 32 Aspectos mamográficos e ultra-sonográficos da leucemia linfóide aguda na mama masculina

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

- 35 Mastectomia profilática – desafios éticos

ARTIGO DE REVISÃO

- 42 Neoplasia lobular e seu significado à biópsia percutânea

CARTA AO EDITOR

- 46 Homenagem – Julio Uriburu

Nova indicação em Adjuvância



Nada é mais importante que um forte começo. Inicie com **FEMARA®** a Terapia Adjuvante.



FEMARA® reduziu significativamente o risco de recidiva em comparação ao Tamoxifeno¹, proporcionando:

- 19% de redução da recidiva, em comparação ao Tamoxifeno, como terapia adjuvante ($P=0,003$)¹
- 29% de redução da recidiva em mulheres linfonodo-positivas ($P<0,001$)¹
- 30% de redução da recidiva em mulheres que receberam quimioterapia ($P=0,01$)¹
- 27% de redução das metástases à distância ($P=0,02$)¹

FEMARA® Comprimidos revestidos de 2,5 mg

Apresentação: letrozol. Comprimido revestido contendo 2,5 mg do princípio ativo para uso oral.

Indicações: Tratamento adjuvante de mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial receptor hormonal-positivo. Tratamento adjuvante estendido de câncer de mama inicial em mulheres pós-menopausadas que receberam terapia adjuvante padrão anterior com tamoxifeno. Tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado hormônio-dependente. Câncer de mama avançado em mulheres com status pós-menopausa natural ou induzido artificialmente que foram tratadas anteriormente com antiestrogênios. Terapia pré-operatória em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama receptor hormonal-positivo localizado, para permitir cirurgia conservadora da mama subsequente em mulheres não consideradas originalmente candidatas a esse tipo de cirurgia. O tratamento subsequente após a cirurgia deve estar de acordo com o padrão de tratamento.

Posologia: 2,5 mg 1x/dia.

Contra-indicações: hipersensibilidade ao letrozol ou aos excipientes. Status endócrino pré-menopausa, gravidez, amamentação.

Precauções/Advertências: Consideração rigorosa do risco/benefício em pacientes com depuração de creatinina <10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação C de Child-Pugh) devem ser mantidas sob supervisão rigorosa.

Reações adversas: As reações adversas mais comuns são: fôlegos, náusea, fadiga, artralgia. Outras reações adversas comuns são: anorexia, aumento do apetite, edema periférico, cefaléia, tontura, vômitos, dispepsia, constipação, diarreia, alopecia, sudorese aumentada, erupção cutânea, mialgia, dor óssea, artrite, osteoporose, fraturas ósseas, aumento de peso, hipercolesterolemia e depressão.

Outras reações adversas sérias raras, mas potencialmente sérias incluem: leucopenia, catarata, acidente vascular cerebral ou infarto, tromboflebite, embolia pulmonar, trombose arterial, doença cardiovascular isquêmica. Embalagens e preços: Específico por país.

Observação: Venda sob prescrição médica. Antes de prescrever, leia as informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis. Reg. MS - 1.0068.0100

Referências: 1. Thürlimann B, for the BIG1-98 collaborative group. a comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. Neng J Med 2005 Dec 29; 353(26):2747-57

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Femara
(letrozol)

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÍNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - www.novartis.com.br



Revista Brasileira de Mastologia

Volume 18, Número 1, Jan-Mar/2008

Editor

Luiz Henrique Gebrim

Editores associados

Benedito Borges da Silva (UFPI / PI)

Juarez Antônio de Sousa (HMI / GO)

Marcelo Madeira (CRSM / SP)

Corpo editorial nacional

Afrânio Coelho de Oliveira (UFRJ / RJ)

Ângela Flávia Logullo (UNIFESP / SP)

Antonio Luiz Frasson (PUCRS / RS)

Carlos Gilberto Crippa (UFSC / SC)

Carlos Henrique Menke (UFRGS / RS)

César Cabello dos Santos (UNICAMP / SP)

Dalton Ivan Steinmacher (PR)

Daniel Guimarães Tiezzi (USPRP / SP)

Edson dos Santos Marchiori (UFF / RJ)

Fernando Cotait Maluf (HSL / SP)

Francisco Cyro R. C. P. Filho (UNIPAC / MG)

Gerson Antonio dos Santos Mourão (AM)

Henrique Moraes S. Silva (Mater Dei / MG)

Heraldo F. Costa Pedreira (UEPA / PA)

Ismael Dale Cotrim G. Silva (UNIFESP / SP)

Ivo Carelli Filho (FUABC / SP)

João Bosco de Barros Wanderley (MS)

José Mauro Secco (AP)

José Ricardo P. Rodrigues (UNESP / SP)

Lincon Jo Mori (USP / SP)

Maria B. Costa Chein (UFMA / MA)

Mário Gáspare Giordano (UNIRIO / RJ)

Maurício Augusto S. M. Costa (UFRJ / RJ)

Mychely Fernandes Rêgo (BA)

Roberto Alfonso Arcuri (INCA / RJ)

Ruffo de Freitas Júnior (UFG / GO)

Corpo editorial internacional

Barry C. Lembersky (UPMC Cancer Center Magee – Womens Hospital –PA, EUA)

Benjamin O. Anderson (Breast Health Clinic – Department of Surgery – University of Washington, WA, EUA)

Julio Ibarra (Memorial Care Breast Center at Orange Coast, CA, EUA)

Ex-presidentes

Alberto L. M. Coutinho (1959-61)
Jorge de Marsillac (1962-63)
Eduardo Santos Machado (1964-65)
Carlos Zanotta (1966-67)
Alberto L. M. Coutinho (1968-69)
Adayr Eiras de Araújo (1970-71)
João Luiz de Campos Soares (1972-73)
Jorge de Marsillac (1974-75)
Alberto L. M. Coutinho (1976-77)
João Sampaio Góes Júnior (1978-82)
Hiram Silveira Lucas (1982-86)
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)
Antonio Figueira Filho (1989-92)
Marconi Luna (1992-95)
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)
Ezio Novais Dias (2001-2004)
Diógenes L. Basegio (2005-2007)

Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Presidente	Carlos Ricardo Chagas (RJ)
Vice-Presidente Norte	Licurgo N. Bastos Júnior (PA)
Vice-Presidente Nordeste	Sergio Ferreira Juaçaba (CE)
Vice-Presidente Centro-Oeste	João Bosco Machado da Silveira (GO)
Vice-Presidente Sudeste	Ângelo do Carmo S. Mathes (SP)
Vice-Presidente Sul	Carlos Henrique Menke (RS)
Secretário-Geral	Roberto José S. Vieira (RJ)
Secretário-Adjunto	Adriana de Freitas Torres (PB)
Tesoureiro-Geral	Marcos Wajnberg (RJ)
Tesoureiro-Adjunto	José Clemente Linhares (PR)
Comissão Científica	Henrique Moraes Salvador Silva (MG)
Conselho Deliberativo	Diógenes L. Basegio (RS)



**Sociedade Brasileira
de Mastologia**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro/RJ
Tels.: (21) 2262-7306 / 2220-7111 Fax: (21) 2524-6227
E-mail: sbmasto@domain.com.br

EXPEDIENTE

Revista Brasileira de Mastologia, ISSN 0140-8058, é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores.

A **Revista Brasileira de Mastologia** é indexada na base de dados LILACS.

Tiragem: 2.000 exemplares

Produção: Segmento Farma Editores Ltda. Avenida Vereador José Diniz, 3.300, 15º andar – 04604-006 – Campo Belo, São Paulo/SP
Tel.: (11) 3093-3300 – E-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor geral: Idelcio D. Patrício **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Diretor administrativo-financeiro:** Antonio Carlos Alves Dias **Editor de arte:** Maurício Domingues
Assistente comercial: Karina Cardoso **Coordenador geral:** Alexandre Costa **Coordenadora editorial:** Angela Helena Viel **Projeto gráfico:** Eduardo Magno **Diagramador:** Eduardo Vargas Sales **Revisoras:** Cristina Moratto **Produtores gráficos:** Fabio Rangel e Tiago Manga **Cód. da publicação:** 7219.06.08



QUANTO VALE UMA VIDA?

A serviço da vida acabamos de adquirir o que existe de mais moderno em radioterapia na América Latina. Equipamentos com a tecnologia da intensidade modulada do feixe IMRT, radioterapia guiada por imagens IGRT aliada à precisão da radiocirurgia e da radioterapia estereotáxica fracionada. Tudo somado a alta definição de imagens geradas pelo tomógrafo multislice de 64 canais, para um tratamento mais rápido e completo **com melhores resultados estéticos e minimizando complicações cardíacas.** Investimos alto em tecnologia para ajudar você a salvar vidas.

ACELERADOR
LINEAR

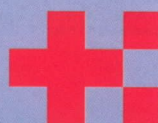


TOMÓGRAFO
AQUILION64



PRECISÃO EM NOME DA VIDA

(061) 3445 0000 / Brasília - DF



**HOSPITAL
SANTA LÚCIA**

Qualidade de vida.
A gente acredita nisso.

epectativas

das pacientes diagnosticadas com câncer de mama^{1,2}

Para proteger sua paciente do risco de recorrência do Câncer de Mama*, decida agora por um tratamento de confiança.¹

Dados de mais de 8 anos do estudo **ATAC⁺** demonstram que prescrever **Arimidex[®]** como terapia adjuvante desde o início em comparação com o tamoxifeno:¹

Aumenta a sobrevida livre de doença em 15 %; $p=0,003$

Reduz o risco de recorrência da doença em 24%; $p= 0,0001$

Diminui a incidência do câncer de mama contra-lateral em 40%; $p=0,004$

Os benefícios continuam a aumentar com o tempo e persistem mesmo após o término do tratamento.¹

*Receptor hormonal positivo em mulheres na pós-menopausa + Arimidex, tamoxifeno sozinhos ou em combinação.

Referências Bibliográficas: 1. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45-53. 2. Baker F et al. Adult Cancer Survivors: How Are They Faring? *Cancer* 2005, 104 (11 Supp): 2565 - 76.

Material destinado à classe médica / A bula do produto encontra-se no interior desta publicação.

Arimide

Anastrozol

Uma decisão a favor da vida.



AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Access net / SAC 0800 014 55 78
www.oncologia-az.com.br
www.arimidex.com.br

AstraZeneca
ONCOLOGIA

SUMÁRIO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

RELATOS DE CASOS

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO

CARTA AO EDITOR

- 1** Aprimoramento qualitativo e maioria
Qualitative upgrading and majority
Luiz Henrique Gebrim
- 2** O perfil da sexualidade em mulheres com câncer de mama
The sexual profile of breast cancer women
Maria Fernanda de Matos Maluf, Marco de Tubino Scanavino, Alfredo Carlos S. D. Barros, Lincon Jo Mori, Fabricio Saad Duarte, Elsa Aida Gay
- 12** Exame clínico das mamas no Programa de Saúde da Família: experiência no litoral sul do Brasil
Clinical breast exam in the Health Family Program: experience in the south coast of Brazil
Nilton Leite Xavier, Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro, Carlos Henrique Menke, José Antonio Crespo Cavalheiro, Miguel da Cunha Xavier
- 18** Detecção de invasão vascular em biópsia por agulha grossa de carcinoma de mama por meio da técnica IHQ com duplo marcador CD34 e pancitoqueratina AE1/AE3
Detection of blood vessel invasion in breast cancer core-biopsy through immunohistochemical analysis with double staining CD34 and pan cytokeratin AE1/AE3
Luciane Poletto Antunes, Márcia Silveira Graudenz, Ademar Bedin Jr., Maira Caleffi
- 24** Aplicação do índice prognóstico de Nottingham em pacientes com câncer de mama atendidas em um hospital público
Application of the Nottingham prognosis index in breast cancer patients treated at a public hospital
Miguel Angelo Spinelli Varella, James Freitas Fleck, Paulo Pinto Machado, João Batista Andreola, Pablo Varella Goulart
- 29** Hemangiopericitoma da mama
Hemangiopericytoma of the breast
Mariana Ortega Perez, Ebe Christie de Oliveira, Karina Vitta Peccini, Vanderlei Segatelli
- 32** Aspectos mamográficos e ultra-sonográficos da leucemia linfóide aguda na mama masculina
Mammography and ultrasound in a case of acute lymphoblastic leukemia in the male breast
Orlando José de Almeida, Beatriz Alvares, Emílio Marussi, Maria Antonieta Mata, Ana Cláudia Vaz Tostes Lima
- 35** Mastectomia profilática – desafios éticos
Prophylactic mastectomy – ethical challenges
Régis Resende Paulinelli, Maria Alves Barbosa, Ruffo de Freitas Júnior
- 42** Neoplasia lobular e seu significado à biópsia percutânea
Lobular neoplasia – the significance of percutaneous biopsy findings
Giuliano Barboni Leite, Gil Facina, Afonso Celso Pinto Nazário
- 46** Homenagem – Julio Uriburu
Tribute
Antônio Franco Montoro



O que suas pacientes economizam no tratamento, investem em qualidade de vida.

Para proporcionar maior acessibilidade, adesão e ampliar as chances de sucesso no tratamento do câncer de mama, a Eurofarma criou o Olho Vivo, um programa que oferece medicamentos de elevada qualidade, preços vantajosos e ainda serviços diferenciados. Tudo para que as pacientes possam seguir integralmente o tratamento prescrito.

Economia: Na compra de 4 caixas de ANASTROZOL, LETROZOL ou TAMOXIN®, sua paciente recebe a 5ª caixa grátis.

Qualidade: Estes medicamentos possuem estudo de bioequivalência farmacêutica e são intercambiáveis com o medicamento referência.

Comodidade: Ao entrar em contato com a Central Olho Vivo, a paciente recebe indicações de *deliveries* cadastrados no programa. Após o contato, o medicamento é entregue de forma segura e rápida, em qualquer local do território nacional.

Informação: Envio de materiais de apoio e um site exclusivo, www.olhovivoeurofarma.com.br, dedicado à paciente completam o programa.

CENTRAL OLHO VIVO ATENDE NO 0800-7221029

APÓS A COMPRA
DE 4 CAIXAS,
A 5ª É GRÁTIS.

anastrozol: R\$188,30
(caixa com 28 cps)

letrozol: R\$198,76
(caixa com 28 cps)

Tamoxin®: R\$40,80
(caixa com 30 cps)



Medicamento Genérico. Lei nº 7.787 de 1999



Eurofarma
Brasil, sempre.



Aprimoramento qualitativo e maioria

Qualitative upgrading and majority

Caros colegas,

A Revista Brasileira de Mastologia, importante órgão oficial da nossa Sociedade, publica o seu 18º volume em 2008. Encaramos esta “maioridade” como uma oportunidade de transformação e crescimento.

Trata-se de mais uma etapa do aprimoramento qualitativo da revista, que só algumas das grandes Sociedades possuem. Este foi um dos compromissos assumidos por nós e pela nova Diretoria da Sociedade Brasileira de Mastologia, na gestão do colega Ricardo Chagas.

Não podíamos deixar de dar continuidade ao primoroso trabalho dos editores que nos antecederam, mais recentemente o amigo Alfredo Barros, e galgar mais um nível de excelência.

Neste momento, apresentamos aos Mastologistas, Ginecologistas e Oncologistas o novo formato da Revista. O principal objetivo é a adequação a parâmetros internacionais de qualidade editorial de revistas médicas. Assim, poderemos submeter a Revista Brasileira de Mastologia a outras importantes bases de indexação, como SciELO e MedLine, alcançando maior credibilidade e visibilidade no meio científico.

Para tanto, tivemos de modificar a estrutura da revista e a composição do seu Conselho Científico, obedecendo sempre que possível, a representatividade nacional e a titulação exigida pela indexação.

Algumas normas editoriais foram modificadas, em especial para artigos de revisão, que deverão ser redigidos preferencialmente por um ou dois autores com publicações prévias sobre o tema em periódicos indexados.

A criação do Comitê de Editores Internacionais foi possível graças ao empenho do colega Maurício Magalhães Costa e à sensibilidade latina do atual Presidente da *American Society of Breast Disease*, Dr Julio Ibarra. A inovação facilitará o entrosamento entre as duas Sociedades e a inserção da Revista como referência não só no Mercosul, mas também na América Latina.

Aproveito para agradecer a grande participação dos colegas editores associados e o trabalho da equipe da Segmento Farma Editores.

Estamos junto à Sociedade, somando esforços para o aprimoramento da qualidade técnica e auto-suficiência econômica da Revista com aporte de recursos integralmente advindos de anúncios em conformidade com preceitos éticos.

Salientamos que as conquistas ora alcançadas dependem do empenho de todos os colegas elaborando e enviando artigos advindos não só da pesquisa experimental ou clínica, mas também da experiência por meio de relatos de caso.

Boa leitura a todos

Luiz Henrique Gebrim
Editor

O perfil da sexualidade em mulheres com câncer de mama

The sexual profile of breast cancer women

Maria Fernanda de Matos Maluf^{1,2}, Marco de Tubino Scanavino², Alfredo Carlos S. D. Barros³, Lincon Jo Mori¹, Fabrício Saad Duarte⁴, Elsa Aida Gay¹

¹Departamento de Mastologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

²Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

³Departamento de Mastologia do Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil.

⁴Estatístico.

Endereço para correspondência: Maria Fernanda de Matos Maluf. Rua Itacolomi, 601, cj. 66, Higienópolis, 01239-020, São Paulo, SP, e-mail: maluf.fernanda@gmail.com

Recebido em: 27/2/2008. Aceito após modificações em: 9/5/2008

Palavras-chaves

Neoplasia mamária;
Mastectomia radical;
Sexualidade feminina;
Disfunção sexual.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia maligna responsável por cerca de 20% dos óbitos entre as mulheres. Os tratamentos utilizados promovem, de modo geral, alterações na auto-imagem, na imagem corporal, no autoconceito e na sexualidade feminina. Assim, objetivou-se avaliar a presença ou não de disfunções sexuais em mulheres com câncer de mama submetidas à mastectomia radical. **Métodos:** Foram avaliadas, pelo período de um ano, 52 mulheres entre 50 e 60 anos de idade, divididas em dois grupos: controle, composto por 37 mulheres com tumores benignos de mama e 15 submetidas à mastectomia radical, utilizando o *Watts Sexual Function Questionnaire* (WSFQ), que avalia os quatro componentes da experiência sexual, incluindo as percepções sobre desejo sexual, interesse, orgasmo e satisfação, específico para avaliar a sexualidade em sujeitos com patologias clínicas, previamente aplicado na população brasileira^{1,2}. A esse questionário foram acrescentadas questões qualitativas visando a avaliação e a observação das reações das pacientes diante do diagnóstico cirúrgico e das possíveis alterações advindas da mastectomia radical na auto-estima, no humor, na capacidade de planejar o futuro e na manutenção do relacionamento afetivo-sexual. Testes estatísticos para medidas repetidas, análise de correlação entre variáveis e análise exploratória de dados multidimensionais estão entre as técnicas utilizadas para avaliar o conjunto de dados. **Resultados:** As principais variações detectadas ao longo do tempo foram: o desejo sexual, no grupo-controle, e a excitação, no grupo submetido à mastectomia radical. Avaliando-se o impacto do tempo, considerando-se comparativamente os dois grupos, observou-se piora no desejo das pacientes pertencentes ao grupo-controle comparado ao grupo de mastectomia radical. **Conclusão:** A presença de disfunções sexuais em ambos os grupos estavam relacionadas às mudanças na auto-estima, na auto-imagem, na imagem corporal e no *self* feminino.

Keywords

Breast neoplasm;
Radical mastectomy;
Female sexuality;
Sexual dysfunction.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is a malignant neoplasia responsible approximately for 20% of deaths among women. In general, treatments used promote alterations in self-image, in body image, in self-awareness, and in female sexuality. So we aim to evaluate the presence or not of sexual dysfunctions in women with breast cancer submitted to radical mastectomy. **Methods:** for a period of one year, 52 women between 50 and 60 years old were evaluated, divided in two groups: control group, composed by 37 women with benign breast tumors, and a second group of 15 submitted to radical mastectomy, both using the *Watts Sexual Function Questionnaire* (WSFQ), that evaluates four components of sexual experience, including the perceptions about sexual desire, interest, orgasm, and satisfaction, specific for evaluating sexuality in subjects with clinical pathologies, previously applied in the Brazilian population^{1,2}. To this questionnaire were added qualitative questions with the purpose of evaluating and observing patients' reactions facing

the surgical diagnosis and the possible resulting alterations of radical mastectomy in self-esteem, in mood, in the capacity of planning their future, and in the maintenance of the affective-sexual relationships. Statistical tests for repeated measures, analysis of correlation among variables and analysis of multidimensional exploratory data are between the techniques used to evaluate the data. Results: The main variations detected along this period of time, were sexual desire, in the control group, and excitement in the group submitted to the radical mastectomy. Evaluating the impact of the time, considering comparatively both groups, there was a worsening in the desire in control group patients when compared to the radical mastectomy group. Conclusion: the presence of sexual dysfunction in both groups was related to changes in self-esteem, self-image, body-image, and in the feeling of femininity.

Introdução

O câncer de mama é a segunda causa de morte entre as brasileiras, com 49.800 casos novos, e dois estados brasileiros concentram mais casos, quais sejam, São Paulo e Rio de Janeiro, com, respectivamente, 15.640 e 7.680 ocorrências. Em suas capitais, São Paulo e Rio de Janeiro há 5.940 e 4.160 casos, concomitantemente³.

Os tratamentos oferecidos, como o cirúrgico, a quimio, a rádio e a hormonioterapias, promovem diferentes impactos no psiquismo feminino⁴, não somente na autoimagem, mas também na auto-estima, no autoconceito e na sexualidade^{2,5}.

Embora as alterações na sexualidade em pacientes submetidas à mastectomia radical seja amplamente estudadas no exterior, no Brasil apenas foi iniciada por Maluf¹, com a avaliação de 19 mulheres com três meses de pós-cirúrgico.

O resultado dessa primeira pesquisa mostrou indícios de comprometimento na função sexual das mulheres submetidas à mastectomia radical sem reconstrução (anorgasmia), quando comparadas àquelas com reconstrução mamária, afetando o sentimento de feminilidade em 15,53% destas, mais prevalente entre aquelas sem reconstrução.

No atual estudo, aprofundou-se na investigação das possíveis alterações na vivência da sexualidade em mulheres submetidas à mastectomia radical e as implicações para a identidade feminina, desde o momento diagnóstico, pelo período de um ano.

Método

Participantes

Foram selecionadas, no período de outubro de 2004 a novembro de 2007, 52 mulheres entre 50 e 60 anos, oriundas do Ambulatório de Mastologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Núcleo de Filantropia em Mastologia do Hospital Sírio Libanês, em São Paulo, Brasil.

Foram divididas em dois grupos: 37 com tumores benignos de mama e 15 com tumores malignos de mama, submetidas à mastectomia radical à Madden. Essas últimas foram subdivididas em dois grupos, porquanto oito realizaram reconstrução mamária e sete não.

Pacientes com tumores benignos foram escolhidas como parâmetro comparativo para se verificar o impacto na sexualidade do diagnóstico de malignidade, pois a existência do diagnóstico de tumor de mama e a necessidade de exames de rastreamento, como biópsias, fere a mama, causando, algumas vezes, imperfeições que, para algumas mulheres, alteram sua imagem corporal dificultando a vivência da sexualidade.

Os critérios de exclusão utilizados foram: pacientes com recidiva de câncer de mama e históricos de eventos estressantes e condições mórbidas com impacto na saúde sexual, como disfunções sexuais, dependência de substâncias psicoativas, depressão, antecedente de abuso sexual.

Basicamente, as pacientes deveriam ter o ensino fundamental e o funcionamento sexual prévio satisfatório.

Ética

A pesquisa foi cadastrada no Ministério da Saúde sob nº FR-003512, sendo posteriormente encaminhada à Diretoria do Departamento de Psicologia, à Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP e à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), sob nº 1.006/2003, nos quais obteve a aprovação final.

As pacientes foram convidadas a participar da pesquisa e mediante sua aceitação foi-lhes fornecido termo de consentimento livre e esclarecido, em três vias, ficando uma cópia do termo em posse das pacientes e demais, assinadas por elas, anexada uma a seu prontuário e a outra guardada em poder da pesquisadora, juntamente aos respectivos questionários. Foi-lhes explicado os objetivos da pesquisa, o número de encontros, trimestrais, totalizando cinco entrevistas, enfatizando-se a questão do sigilo das informações no que concerne também à guarda dos questionários.

Procedimentos

Pacientes de ambos os grupos preencheram o questionário em cinco momentos diferentes: em um momento inicial, em que, no caso das pacientes com câncer de mama, não haviam sido operadas (estavam em processo diagnóstico), e após em três, seis, nove e 12 meses.

O instrumento era constituído de questões que avaliam a resposta sexual (*Watts Sexual Function Questionnaire* – WSFQ), como aspectos biopsicossociais.

Instrumentos

O Watts Sexual Function Questionnaire (WSFQ)

É um instrumento auto-aplicável, composto por 17 questões que avaliam os quatro componentes da experiência sexual, incluindo as percepções sobre desejo, interesse, orgasmo e satisfação. Essas perguntas são divididas da seguinte forma: os itens 1 a 6 avaliam questões relacionadas ao desejo sexual; os itens 7 a 10, o interesse sexual; os itens 11 a 14, o orgasmo e os itens 15 a 17, a satisfação sexual⁶.

As respostas dadas são avaliadas por meio de uma escala de cinco pontos, que variam de “sempre a nunca”. Quando o total de escores é calculado é possível uma variação entre 17 e 85 pontos. Algumas questões tiveram sua ordem de grandeza mantida, porém com termos alterados para mais bem adequar-se à realidade brasileira, o que ocorreu nas questões 1, 8 e 14, modificando-se a escala “sempre – nunca”, para outra mais adequada:

- Questão 1: muito importante – sem importância;
- Questão 8: imediatamente – não fico;
- Questão 14: muito importante – sem importância.

Questionário de aspectos biopsicossociais

Foram elaboradas perguntas abertas objetivando a avaliação e a observação das reações da paciente diante do diagnóstico cirúrgico e das possíveis alterações que a mastectomia teria para sua auto-imagem, seu estado de humor, sua capacidade de planejar o futuro e a manutenção do relacionamento afetivo-sexual.

Essas questões avaliam a influência dos aspectos psicossociais sobre a função sexual das pacientes com câncer de mama e submetidas à mastectomia, pois a sexualidade é biopsicossocial^{1,7}. Portanto, especificamente as questões avaliavam a situação conjugal, os conhecimentos e as crenças acerca da sexualidade, a capacidade de identificar e comunicar as dificuldades sexuais, os antecedentes pessoais do sujeito (história de vida, iniciação sexual, seus relacionamentos, a cultura na qual está inserido)³⁵, justificando-se, pois, a inclusão de outras questões que abordem tais temas, tornando, assim, o instrumento mais adequado aos propósitos desta pesquisa.

A esse instrumento foi acrescida uma questão que detecta, com precisão, a presença ou não de depressão, utili-

zando-se os critérios diagnósticos do DSM IV-TR⁸, sendo também inseridas questões para avaliação psicológica diante do diagnóstico e do tratamento da neoplasia mamária e da realização da mastectomia. Questões qualitativas, que anteriormente estavam abertas^{1,2}, foram, em sua maioria, fechadas de maneira que facilitasse a análise comparativa desses dados ao longo do tempo (um ano de seguimento).

Após a primeira aplicação desse instrumento na população brasileira^{1,2}, verificou-se a necessidade da adequação de certos itens envolvendo a identificação dos pacientes.

Dessa forma, iniciou-se o processo de tradução, reprodutibilidade, adaptação e validação do WSFQ para o Brasil, o qual está em andamento.

Análise estatística

Houve dois dados censurados por motivos de morte ou doença no grupo de mastectomia radical, entre os analisados.

Para a análise dos dados, foram utilizados os testes medidas repetidas e os testes de comparações entre grupos (*t* de Student), com *p* valor = 0,10.

O *software* estatístico utilizado foi o SPSS 15.0 for Windows.

Resultados

A amostragem utilizada nesta pesquisa foi de 37 pacientes para o grupo-controle, composto por mulheres com tumores benignos de mama e 17 pacientes submetidas à mastectomia radical, que compõe o grupo cirúrgico.

Os resultados obtidos referem-se ao seguimento no período de um ano de 37 pacientes pertencentes ao grupo-controle, isto é, com tumores benignos de mama, e 15 pacientes submetidas à mastectomia radical. Neste último grupo dois casos foram censurados por morte e um questionário pendente por estado terminal da paciente.

Ao se observarem as Tabelas 1, 2a e 2b, nota-se que o perfil sociodemográfico nos dois grupos é bastante similar. Assim, qualquer diferença estatística, observada nos escores, e demais resultados entre os grupos não resulta única e exclusivamente de interferência de perfis, em razão da homogeneidade da amostra.

Na Figura 1, observa-se a presença de diferença estatisticamente significativa na questão relacionada à excitação no grupo de mastectomia radical e também relevante quanto ao desejo no grupo-controle.

Para tal, parte-se das hipóteses de que, durante todo o seguimento do estudo, deve haver igualdade na média dos valores nesses períodos em desejo, excitação, orgasmo e resolução em cada grupo. Assim, se não houver a igualdade em qualquer uma dessas fases, confirma-se a diferença estatística, como observa-se nos testes de hipótese a seguir (*p* = 0,10):

Tabela 1. Perfil sociodemográfico das entrevistadas.

Variável	Mastectomia radical (%)	Grupo-controle (%)
Idade		
50 a 53	40	37
54 a 56	27	31
57 a 60	33	31
Estado civil		
Solteira	0	11
Casada	86	69
Separada	07	11
Viúva	07	09
Filhos		
Sim	87	86
Não	13	14
Escolaridade		
1º grau	46	75
2º grau	27	11
Superior	27	14
Profissão		
Do lar	47	51
Trabalha fora	53	49
Naturalidade		
São Paulo	27	29
Sudeste	13	14
Centro Oeste/Noroeste	0	0
Nordeste	33	43
Sul	07	11
Exterior	0	03
Religião		
Católica	73	66
Outras	27	34

Tabela 2a. Exames de seguimento.

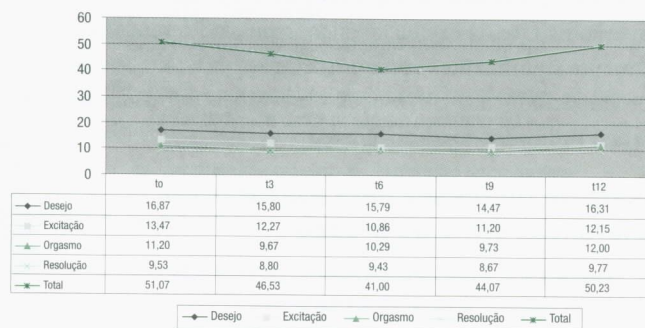
Exames de seguimento	Mastectomia radical (%)	Grupo-controle (%)
Não	0	0
Sim	100	100

Tabela 2b. Exames de seguimento realizados.

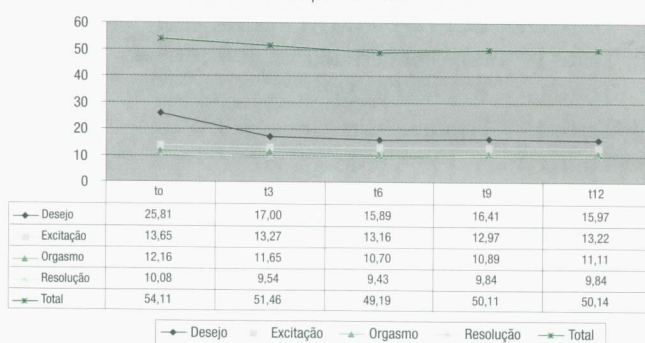
Exames	MR				MRR				GC			
	3 m	6 m	9 m	12 m	3 m	6 m	9 m	12 m	3 m	6 m	9 m	12 m
Mamografia												
Sem alterações	1	1	1	1	1	2	2	2	13	11	8	8
Alterações	2								5	5	4	6
Não saiu o resultado			1	1			1	1	5	4	1	2
Ultra-som												
Sem alterações	1		1		1	1	2	2	3	5	5	4
Alterações	1								2	2	1	3
Não saiu o resultado						1	1	1	4	3		2

MR: mastectomia radical; MRR: mastectomia radical com reconstrução; GC: grupo-controle.

Evolução WSFQ nos diferentes momentos do ciclo sexual feminino – Grupo MR



Evolução WSFQ nos diferentes momentos do ciclo sexual feminino – Grupo-controle

**Figura 1.** Escore médio em desejo, excitação, orgasmo e resolução para os grupos mastectomia radical e controle (T0 × T3 × T6 × T9 × T12).

Para o grupo de mastectomia radical (MR):

- Teste 01 – Hipótese: $\mu D T0 (MR) = \mu D T3 (MR) = \mu D T6 (MR) = \mu D T9 (MR) = \mu D T12 (MR)$
- Teste 02 – Hipótese: $\mu E T0 (MR) = \mu E T3 (MR) = \mu E T6 (MR) = \mu E T9 (MR) = \mu E T12 (MR)$
- Teste 03 – Hipótese: $\mu O T0 (MR) = \mu O T3 (MR) = \mu O T6 (MR) = \mu O T9 (MR) = \mu O T12 (MR)$
- Teste 04 – Hipótese: $\mu R T0 (MR) = \mu R T3 (MR) = \mu R T6 (MR) = \mu R T9 (MR) = \mu R T12 (MR)$
- Teste 05 – Hipótese: $\mu T T0 (MR) = \mu T T3 (MR) = \mu T T6 (MR) = \mu T T9 (MR) = \mu T T12 (MR)$

Considerando $p = 0,10$, pode-se afirmar que para o grupo mastectomia radical as hipóteses 02 e 05 não se confirmam, ou seja, na fase da excitação encontrou-se diferenças estatisticamente significantes entre os instantes de coleta, o que pode ter impactado nas diferenças observadas entre os instantes para o indicador total do WSFQ.

Teste de Hipóteses para avaliar diferenças entre os grupos

- **Teste 11** – Hipótese estatística: $D T12-T0 (CG) = D T12-T0 (MR)$
- **Teste 12** – Hipótese estatística: $E T12-T0 (CG) = E T12-T0 (MR)$
- **Teste 13** – Hipótese estatística: $O T12-T0 (CG) = O T12-T0 (MR)$
- **Teste 14** – Hipótese estatística: $R T12-T0 (CG) = R T12-T0 (MR)$
- **Teste 15** – Hipótese estatística: $T T12-T0 (CG) = T T12-T0 (MR)$

Considerando $p = 0,10$, pode-se afirmar que para o grupo-controle apenas a hipótese 06 não se confirma, ou seja, somente na fase do desejo encontrou-se diferenças estatisticamente significantes entre os instantes de coleta. Possivelmente decorrente da queda no índice observada entre $t0$ e $t3$. O impacto também ocorre no escore total.

Aparentemente, o grupo-controle mostrou-se mais afetado na fase de desejo ao se comparar o início e o fim do período de observação do estudo. Tal fato impactou também no escore total desse grupo. Ao se avaliar o grupo de mastectomia radical, não se observou grande alteração.

Diagnóstico

Ao serem diagnosticadas portadoras de tumores benignos, 40,85% das pacientes sentiram-se aliviadas por não ter câncer, porém 23,18% sentiam-se muito mal (7,09%) ou mal e, ainda, estavam inseguras em relação ao diagnóstico (16,09%) e 11,26% não tiveram reação.

Em relação àquelas com diagnóstico de câncer de mama, observam-se diversas reações: em 60%, tristeza, tensão e choque, sensação de desconfiança, infortúnio. Estar se sentindo muito mal (15%) e mal e insegura (20%), estava presente em 35% das entrevistadas, porquanto 5% não tiveram reação diante da notícia.

Sexualidade

Considerando $p = 0,10$, pode-se afirmar que apenas para o momento de desejo a mudança de comportamento do grupo-controle foi diferente da observada no grupo submetido à mastectomia radical. Talvez fato observado pela surpresa do diagnóstico, ou seja, não havia impacto em $T0$, dado que o

indicador de partida desse grupo para desejo é bem superior ao indicador de partida observado em MR.

Tabela 3. Cálculo do delta escore ($t12 - t0$) para comparação grupo-controle \times MR.

	Grupo-controle			Grupo MR		
	t0	t12	delta	t0	t12	delta
Desejo	25,81	15,97	-9,84	16,86	16,30	-0,56
Excitação	13,65	13,22	-0,43	13,46	12,15	-1,31
Orgasmo	12,16	11,11	-1,05	11,20	12,00	0,80
Resolução	10,08	9,84	-0,24	9,53	9,76	0,23
Total	54,11	50,14	-3,97	51,06	50,23	-0,83

No seguimento de questões qualitativas, pode-se perceber que a inatividade sexual deveu-se à falta de parceria em 25% no grupo de mastectomia radical e 29,73% no grupo-controle, e a ausência de procura pelo parceiro em 37,5% das pacientes do grupo mastectomia radical com reconstrução, 25% no grupo de mastectomia radical e 13,51% no grupo controle. Uma das pacientes do grupo-controle tinha marido com disfunção erétil de causa mista.

Em todos os grupos, as mulheres percebem que seus maridos estão próximos, 60% no grupo de mastectomia radical e 51,35% no grupo-controle, dando-lhes apoio, tanto instrumental, por exemplo, cuidando da casa e delas após a cirurgia, dando-lhes também suporte emocional.

Quando inquiridas sobre sentirem-se desejáveis, 60% das mulheres com câncer de mama sentem despertar desejo em um homem, 20% não crêem despertar desejo e 20% ainda não pensaram sobre este tema.

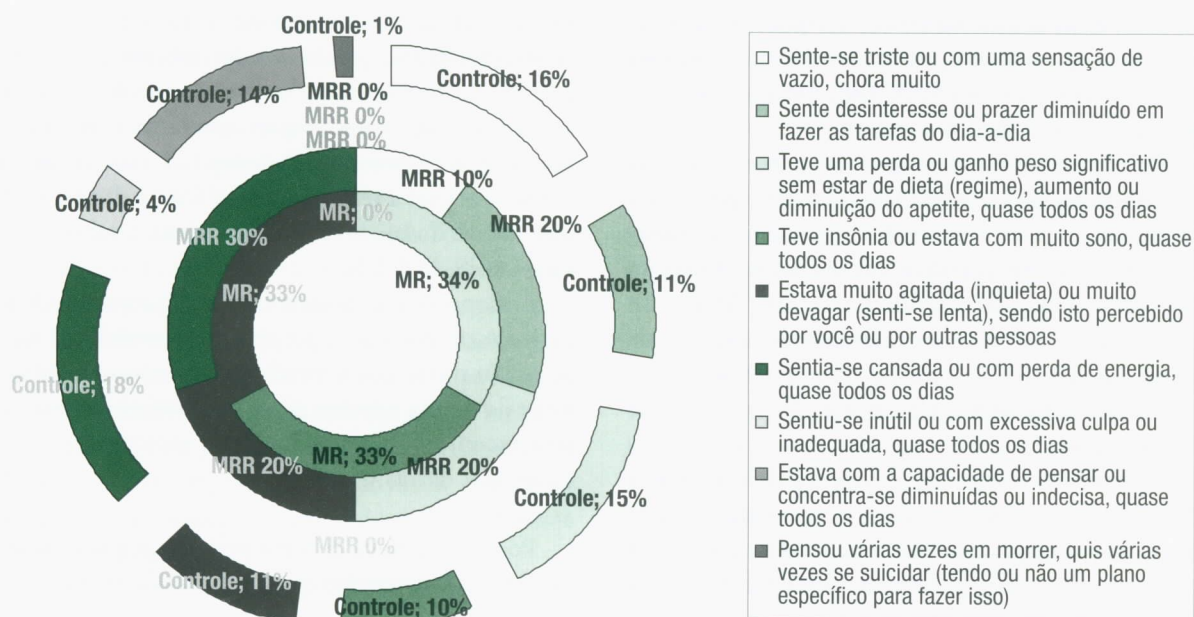
Morbidade psicológica

Durante o seguimento de um ano, as pacientes avaliadas quanto à depressão, pelos critérios diagnósticos contidos no Manual Estatístico de Doenças Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, 4ª ed. revisada (DSM IV TR)⁸.

Assim, na primeira avaliação $T0$ (momento inicial), foram prontamente diagnosticadas com depressão maior 29 pacientes do grupo-controle, excluídas da amostra estudada.

Entre as pacientes que permaneceram no estudo, 16,22% das pertencentes ao grupo-controle preencheram os critérios para depressão maior (Gráfico 1).

A presença de sintomas depressivos no grupo submetido à mastectomia radical demonstra a presença do processo de elaboração do luto, observado também em verbalizações como “tive momentos muito tristes a ponto de aumentar a depressão. Só não pensei em morrer!! Cheguei a ficar sem vontade de tomar banho, cuidar do meu local de trabalho [...], atualmente não estou assim, estou bem melhor, fazendo a unha de algumas clientes que vêm me procurar” (grupo mastectomia radical com reconstrução).



MR: mastectomia radical; MRR: mastectomia radical com reconstrução; Controle: grupo-controle.

Gráfico 1. Avaliação de depressão (critérios DSM IV TR, APA, 2002).

Discussão

Séries de estudos sobre mastectomia radical vêm sendo conduzidas há anos. Grande parte destes estudos comportam aspectos sobre tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes para o câncer de mama, como os quimio, os hormônio e os radioterápicos, atualizando assim o conhecimento sobre novas drogas para o tratamento do câncer, aumento a sobrevida⁹⁻¹¹.

Outros, porém, abordam aspectos técnicos da mastectomia radical, como a reconstrução mamária. Nesses estudos é muito comum encontrar comparações entre técnicas cirúrgicas, ou seja, entre as indicações e os benefícios da cirurgia conservadora (tumorectomia, quadrantectomia) diante da mastectomia radical com ou sem reconstrução, abordando questões sobre possíveis impactos destas técnicas sobre a morbidade psicológica das pacientes¹²⁻²⁰. Entre esses estudos, encontram-se aqueles que abordam a sexualidade²¹⁻²³.

Porém, o conhecimento sobre impacto psicológico das cirurgias para o câncer de mama na sexualidade feminina provém de outros países, incluindo os grandes estudos de seguimento^{17,24-35}. Em nosso País não encontramos estudos relacionando os efeitos da mastectomia radical sobre a sexualidade, sendo pela primeira vez realizado por Maluf², com pacientes com três meses de pós-operatório, observando nesta população indícios de disfunção orgásmica.

Diante disso, o presente trabalho teve caráter pioneiro ao promover o seguimento de pacientes que seriam submetidas à mastectomia radical, desde o momento do diagnóstico pelo período de um ano, até então fora de nosso conhecimento. Algo também inédito foi a utilização do grupo-controle composto por mulheres com tumores benignos de mama, cujos estudos em sexualidade também são raríssimos fora do País.

Esses grupos foram comparados visando a investigar e compreender a vivência da sexualidade destas mulheres.

No segmento de questões qualitativas foi possível perceber que os efeitos da mastectomia sobre a sexualidade feminina são dependentes da estrutura psicológica, do autoconceito e da auto-imagem das pacientes, além da forma como seus relacionamentos afetivo-emocionais estão estruturados, ou seja, a presença ou a ausência de relacionamento conjugal e também os relacionamentos familiares, da rede de amigas e profissional. Estes itens também foram observados na metanálise conduzida por Moyer³⁵, na qual a autora comparou os efeitos psicológicos entre cirurgias conservadoras e radicais.

A estrutura apresentada por Moyer³⁵ também se aplica às pacientes do grupo-controle, já que muitas delas foram submetidas à biópsia e ficaram com as mamas com cicatrizes que as incomodam ou achavam que as mamas fica-

ram disformes e/ou assimétricas, em virtude de biópsias cirúrgicas, alterando sua imagem corporal e auto-imagem e, conseqüentemente, a vivência da sexualidade, distorção também observada por Bukovic *et al.*³⁶.

Pacientes com tumores benignos de mama narraram também o medo de ter câncer: “Fico cismada, em de repente, virar câncer” (VSS – controle T0), e seu ajustamento psicológico foi muito pior que das pacientes do grupo cirúrgico, sendo diagnosticada depressão em T0 em 27 pacientes, excluídas da pesquisa, algumas encaminhadas para tratamento farmacológico e outras somente para psicoterápico. Este dado vem ao encontro dos achados de Cheshear e Anderson³⁷.

Este grupo mostrou também a presença de disfunções sexuais ligadas à falta de desejo, talvez relacionada ao medo inconsciente de ter câncer, já que uma parte delas tinha amigas que tiveram câncer, algumas delas falecendo da doença. Outro fator relacionado a isso era o relacionamento marital, muito ruim para algumas, o que é fator primordial para o bom desempenho sexual nas mulheres^{7,38,39}.

Quanto aos efeitos psicológicos do diagnóstico do câncer de mama, todas as pacientes apresentaram alguma forma de reação que demonstra contato com a realidade da perda da saúde, como choque, tristeza, sentir-se muito mal, estar mal e, ainda, insegurança, querer morrer, entre outros.

Essas reações são a primeira etapa do processo de luto que ocorre durante todo o tratamento do câncer de mama² e que é necessário para o restabelecimento do psiquismo, do autoconceito, da auto-imagem e da imagem corporal após a mastectomia radical.

O processo de luto pode demorar um pouco para instalar-se ou ser mais rápido, mas acompanha cada etapa do tratamento, lembrando: diagnóstico, mastectomia radical, quimio, rádio e hormonioterapia.

Nos casos em que a reconstrução mamária não é realizada, o processo de luto pela perda da mama é mais sofrido, pois a mutilação é sempre visível, visto que algumas vezes as pacientes não se olham mais ao espelho e a área de cicatriz nem sempre é tocada: “me sinto mal pois me sinto mutilada” (LSL, MR T6). Outras pacientes, porém por mais que não façam a reconstrução, por terem uma condição psicológica melhor, rede de apoio, enfrentam esta situação de maneira diferenciada “me olho no espelho, não tenho preconceito contra mim” (JFS, MR T6).

Sendo assim, a reação diante da mutilação gerada pela mastectomia radical parece ser pessoal e requer rede de apoio para auxiliar a mulher na reconstrução do eu, de seu autoconceito, de sua auto-imagem e de sua imagem corporal⁴⁰.

No início da quimioterapia, o luto reaparece, vinculado à alopecia, ou seja, a mulher está sendo novamente mutilada: o cabelo encontra-se, da mesma forma que as

mamas, ligado ao conceito de feminilidade, eles são pintados, escovados, presos, sendo exibidos e cuidados: “[...] a única coisa que fiquei mal foi quando o cabelo começou a cair. Fiquei mal, fiquei agoniada, sentindo uma dor por dentro (no couro cabeludo) [...] vieram lágrimas aos olhos.... peguei a tesoura e cortei (como disse o médico, 14 dias depois do início da quimioterapia o cabelo começou a cair)” (JFS, MR T3).

A alopecia é considerada por algumas mulheres uma agressão, maior que a própria mastectomia, já que os cabelos são símbolos de feminilidade e sensualidade⁴¹. O volume da mama operada pode ser conseguido nas pacientes sem reconstrução, com próteses externas, por meio das quais, por detrás da roupa, não se nota a assimetria entre as mamas.

Porém, a cabeça coberta pelo lenço é o sinal social do câncer, do preconceito que ainda há na sociedade, fazendo que os olhares se atraíam à mulher que está em tratamento. Dessa forma, algumas se sentem inferiorizadas perante as demais, novamente castradas em sua feminilidade.

A quimioterapia promove além da alopecia, outra castração relativa à perda de fertilidade: outro luto a ser elaborado, principalmente em mulheres em idade fértil.

Assim, durante todo o tratamento do câncer de mama, novos processos de luto são iniciados e findados em cada etapa do tratamento.

Durante todo o seguimento, as pacientes mantiveram perspectivas para seu futuro, principalmente relacionadas ao “aqui e agora”, mostrando mudança na visão de vida, por exemplo “quero aprender as coisas que me alegram (violão), estar de bem como a minha família, passear bastante, dançar com meu esposo, comprar pomar (laranja, uva) sorrir” (*sic*, MRR 3m).

Este fato vem ao encontro dos dados observados por Vos *et al.*⁴², em relação ao enfrentamento do câncer de mama: mulheres que expressam meio otimista de enfrentamento referem menor sofrimento e percebem seu corpo menos desfigurado do que as demais que não se utilizam destas técnicas.

Durante a condução deste estudo, alguns problemas tiveram de ser constantemente superados, como o não-comparecimento da paciente na data marcada por causa de “esquecimento” (*sic*) ou a algum “imprevisto” (*sic*), a não-existência de outras consultas médicas agendadas no complexo do Hospital das Clínicas, o que algumas vezes impossibilitava sua vinda fora destas datas e a desistência durante o processo em ambos os grupos, porquanto esta no grupo cirúrgico foi fator impactante para o tamanho menor do grupo no final da pesquisa.

Este estudo teve como um de seus objetivos realizar, também, o seguimento dos maridos das pacientes de ambos os grupos, o que se tornou inviável, já que raríssimos

eram os que acompanhavam as esposas às consultas. Dessa forma, os dados obtidos em relação a conjugalidade/enfrentamento da doença foram obtidos somente por uma via, não podendo ser comparados com as respostas masculinas relacionadas às esposas, sendo sugestão para trabalhos futuros.

Os dados assim obtidos mostraram que 75% das pacientes submetidas à mastectomia radical percebem e narrram que tem o apoio de seus maridos, sendo este instrumental, no cuidado da casa e de outras tarefas diárias e no campo afetivo-emocional. Os fatores que influenciam as experiências das mulheres com câncer de mama incluem sua recuperação física e psicológica após o tratamento, o medo de algum tipo de resposta negativa do marido, a importância do relacionamento sexual do casal e o apoio e compreensão do parceiro⁴³.

Entre as pacientes com vida sexual ativa, esta parece não ter sido influenciada pela mastectomia radical, no que diz respeito à procura do parceiro pela relação (58,33%), o que vêem ao encontro dos resultados obtidos por Maluf em 2004¹. Algumas pacientes, porém, verbalizaram que não manteriam relações se a iniciativa para tal partisse delas, devendo-se isso à mastectomia.

Porém, apesar de esta procura dos parceiros pela relação, as pacientes submetidas à mastectomia radical apresentaram transtorno na fase de excitação. Este se deveu às alterações na auto-imagem, imagem corporal, principalmente no grupo que não realizou reconstrução mamária, confirmando os achados anteriores de Maluf² e da literatura internacional^{12,13,44}.

Quanto a receptividade à relação, mesmo quando procurada, somente uma das pacientes não é receptiva, sendo esta pertencente ao grupo de mastectomia radical sem reconstrução, mostrando a influência da não reconstrução para o exercício da sexualidade.

Sobre a possibilidade de se conhecer melhor os aspectos psicológicos que influenciam e atuam no processo de tratamento do câncer de mama há vasto campo de pesquisa que necessita ser abordado e investigado com trabalhos prospectivos de longo prazo.

Outros estudos poderão ser conduzidos nesta área, para que juntas, ajudem a compor uma amostra da realidade da mulher brasileira no que concerne à mastectomia radical e no impacto que esta causa não só sobre a sexualidade, mas sobre todo o funcionamento psicoemocional das pacientes.

Além das pesquisas, é de suma importância que os Centros de Referência providenciem a estas pacientes acesso a serviço psicológico desde o momento do diagnóstico, a fim de que possam receber não só orientações e informações sobre câncer de mama e seu tratamento, mas, também, para que possam ser ouvidas em suas angústias, medos e

incertezas, visando a diminuir a incidência de depressão e possível evolução desta para o suicídio.

Para autores como Nissen *et al.*⁴⁵, a mastectomia com reconstrução está associada a importantes transtornos do humor e baixo bem-estar, após 18 meses de pós-operatório. Isso faz pensar que estudos com seguimento mais longo das pacientes poderiam confirmar ou não os dados do trabalho dos autores, além de possibilitar o maior entendimento a respeito da qualidade de vida das pacientes após anos de pós-operatório.

Em suma, grande número de estudos focados no ajustamento psicológico compara pacientes mastectomizadas com outras submetidas a cirurgias conservadoras, chegando-se a conclusões de que quanto mais conservadora a cirurgia, menor o impacto psicológico causado pelas alterações na imagem corporal e no autoconceito. Porém, não há unanimidade quanto a isso, havendo outros estudos, como sinalizado pela metanálise de Fallowfield⁴⁶, que afirmam não haver diferença entre o impacto psicológico em pacientes submetidas à mastectomia radical ou cirurgia conservadora, mostrando a necessidade da realização de estudos de seguimento.

Dessa forma, ao se realizar este estudo de seguimento anual, obteve-se o perfil da sexualidade das mulheres submetidas à mastectomia radical, verificando a presença de disfunções sexuais, como na fase de excitação, os problemas relacionados a isso, como as alterações na auto-imagem, no autoconceito e na imagem corporal, além do processo de elaboração do luto ocorrido durante todo o tratamento.

Conclusão

Com esta pesquisa pode-se traçar o perfil sexual das mulheres com câncer de mama submetidas à mastectomia radical, a saber:

A maioria das pacientes ao receber o diagnóstico de malignidade, teve reações como tristeza, choque, desconfiança, sentiu-se mal, entre outras.

Todas passaram pelo processo de elaboração do luto que é reiniciado durante todas as etapas do tratamento, desde o momento do diagnóstico, no qual há a confirmação da perda da condição saudável para a nova condição de portadora de câncer de mama.

A presença de disfunções sexuais em pacientes com câncer de mama submetidas à mastectomia radical está ligada à fase de excitação, mostrando que, apesar de serem desejadas por seus parceiros, a sexualidade não é exercida de maneira adequada, em virtude, por exemplo, de alterações da auto-imagem, que em mulheres que realizaram reconstrução mamária é melhor do que naquelas que não a fizeram.

A importância que a mama tem na feminilidade da mulher antes da cirurgia é fator de grande relevância no impacto que a mastectomia radical terá não só na sexualidade, mas também na reconstrução do autoconceito, da auto-imagem e do eu feminino.

A existência da parceria interfere positivamente na manutenção da integridade da função sexual, bem como do estado psíquico.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Tecnologia (CNPq) pela concessão da bolsa de pesquisa que viabilizou a condução deste estudo.

Às pacientes, que ao participarem, dividindo importantes aspectos de suas vidas, do processo saúde-doença, permitiram o desenvolvimento do conhecimento acerca da sexualidade da mulher brasileira submetida à mastectomia radical.

Referências

1. Maluf MFM, Scanavino MT, Barros ACS. A sexualidade da mulher submetida a mastectomia radical. *Rev Bras Mastol*. 2006; 1:27-54.
2. Maluf MFM. A sexualidade das pacientes submetidas à mastectomia radical [monografia de especialização]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2004.
3. Instituto Nacional do Câncer (Inca). Estimativa de incidência de mortalidade por câncer de mama no Brasil (2008). [acesso em 2008 Nov 30]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.
4. Maluf MFM, Mori LJ, Barros ACS. O impacto psicológico do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2005;51(2):149-54.
5. Sundquist K, Yee L. Sexuality and body image after cancer. *Aust Fam Physician*. 2003;32(1-2):19-23.
6. Watts RJ. Sexual functioning, health beliefs and compliance with high blood pressure medications. *Nurs Res*. 1982;31(5):278-83.
7. Abdo CHN, organizadora. Sexualidade humana e seus transtornos. 2ª ed. rev. e ampl. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.
8. Associação Psiquiátrica Americana (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV-TR-TM). 4ª ed. Texto revisado. Tradução Cláudia Dornelles. Porto Alegre: Artes Médicas; 2002.
9. Barret-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ*. 1998; 317(7156):457-61.
10. Broeckel JA, Thors CL, Jacobsen PB, Small M, Cox CE. Sexual functioning in long-term cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2002; 75(3):241-8.
11. Hermann RE, Esselsty CB Jr, Grundfest-Broniatowski S, et al. Partial mastectomy without radiation is adequate treatment for patients with stage 0 and 1 carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1993;177(3):247-53.
12. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol*. 2000;36(1):17-9.
13. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol*. 2000;36(15):1938-43.
14. Cohen L, Hack TF, De Moor C, Katz J, Goss PE. The effects of type of surgery and time on psychological adjustment in women after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(6):427-34.
15. Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer*. 1998;83(10):2130-8.
16. Fisher RB, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41.
17. Frischenschlager O, Balogh B, Predovic M. Psychosocial effects of plastic surgery reconstruction of the female breast following amputation for malignant/benign tumor. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 1990;40(11):441-7.
18. Hanson Frost M, Suman VJ, Rummans TA, Dose AM, Taylor M, Novotny P, et al. Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: the influence of disease phase. *Psycho-Oncology*. 2000;9(3):221-31.
19. Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR, Cawthorn SJ, Reid CD, Maddox PR, et al. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(3):1060-8.
20. Malata CM, Mcintosh SA, Puruschotham AD. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Br J Surg* 2000; 87(11): 1455-72.
21. Bruner DW, Boyd CP. Assessing women's sexuality after cancer therapy: checking assumptions with the focus group technique. *Cancer Nurs*. 1999;22(6):438-47.
22. Greendale G, Petersen L, Zibechi L, Ganz PA. Factors related to sexual function in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Menopause*. 2001;8(2):111-9.
23. Meyerowitz BE, Desmond KA, Rowland JH, Wyatt GE, Ganz PA. Sexuality following breast cancer. *J Sex Marital Ther*. 1999;25(3):237-50.
24. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer*. 1992;69(7):1729-38.
25. Maguire P. Late adverse psychological sequelae of breast cancer and its treatment. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(3):317-20.
26. Janni W, Rjosk D, Dimpfl TH, Haertl K, Strobl B, Hepp F, et al. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer long-term follow-up of a matched-pair analysis. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(6):542-8.
27. Margolis G, Goodman RL, Rubin A. Psychological effects of breast-conserving cancer treatment and mastectomy. *Psychosomatics*. 1990;31(1):33-9.
28. Oktay JS. Psychological aspects of breast cancer. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1998;2(2):149-59.
29. Poulsen B, Graversen HP, Beckmann J, Blichert-Toft MA. comparative study of post-operative psychosocial function in women with primary operable breast cancer randomized to breast conservation therapy or mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23(4):327-34.
30. Pozo C, Carver CS, Noriega V, Harris SD, Robinson DS, Ketcham AS, et al. Effects of mastectomy versus lumpectomy on emotional adjustment to breast cancer: a prospective study of the first year postsurgery. *J Clin Oncol*. 1992; 10(8):1292-8.

31. Rabinowitz B. Understanding and intervening in breast cancer's emotional and sexual effects. *Curr Women's Health Reports*. 2002;2(2):140-7.
32. Yilmazer N, Aydiner A, Ozkan S, Asley I, Bilge NA. Comparison of body image, self-esteem and social support in total mastectomy and breast-conserving therapy in Turkish women. *Support Care Cancer*. 1994;2(4):238-41.
33. Urbánek V, Weiss P, Kofránek J, Albl M. Psychosexual reactions in women after treatment of breast carcinoma. *Ceska Gynekol*. 1994a;59(5):262-4.
34. Van't Spijker A, Trijburg RW, Duivenvoorden HJ. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med*. 1997;59(3):280-93.
35. Moyer A. Psychological outcomes of breast conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review. *Health Psychol*. 1997;16(3):284-98.
36. Bukovic D, Fajdic J, Stricnic T, Habec M, Hojsak I, Radakovic N. Differences in sexual functioning between patients with benign and malignant breast tumors. *Coll Antropol*. 2004; 28 Suppl 2:191-201.
37. Chesnear ES, Anderson JL. Treatment of breast cancer: doctor/patient communication and psychological implications. *Proc R Soc Med*. 1975;68(12):793-5.
38. Carrasco MJ. *Disfunciones sexuales femeninas*. Madrid: Editorial Síntesis; 2001.
39. Kaplan HS. *Transtornos do desejo sexual: regulação disfuncional da motivação sexual*. Tradução Jussara N. Burnier. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999.
40. Chwałczyńska A, Woźniewski M, Rozek-Mróz K, Malicka I. Quality of life in women after mastectomy. *Wiad Lek*. 2004;57(5-6): 212-6.
41. Vos P, Garssen B, Visser AP, Duivenvoorden HJ, Haes da HCJ. Early stage breast cancer: explaining level of psychosocial adjustment using structural equation modeling. *J Behav Med*. 2004;27(6):557-80.
42. Maluf MFM. O luto no câncer de mama. In: Piatto S, Piatto JRM. *Doenças da mama*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005, p. 235-9.
43. Takahashi M, Kai I. Sexuality after breast cancer treatment: changes and coping strategies among. *Soc Sci Med*. 2007;61(6): 1278-90.
44. Wilmoth MC, Townsend JA. A comparison of the effects of lumpectomy versus mastectomy on sexual behaviours. *Cancer Pract*. 1995;3(5):279-85.
45. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. *Cancer*. 2001;91(7):1238-46.
46. Fallowfield LJ. Psychosocial adjustment after treatment for early breast cancer. *Oncology (Huntingt)*. 1990;4(4):87-97.

Exame clínico das mamas no Programa de Saúde da Família: experiência no litoral sul do Brasil

Clinical breast exam in the Health Family Program: experience in the south coast of Brazil

Nilton Leite Xavier¹, Patrícia Lisboa Izetti Ribeiro², Carlos Henrique Menke³, José Antonio Crespo Cavalheiro⁴, Miguel da Cunha Xavier⁵

Departamento de Ginecologia e Obstetria do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, PSF da Secretaria de Saúde de Xangri-Lá.

Apoio: Prefeitura de Xangri-Lá e Pró-Reitoria de Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

¹Professor adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), doutor em Clínica Médica pela UFRGS.

²Acadêmico do Curso de Medicina da UFRGS.

³Professor-associado da Faculdade de Medicina da UFRGS, doutor em Clínica Médica pela UFRGS.

⁴Especialista em Mastologia, médico contratado do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

⁵Especialista em Ginecologia e Obstetria pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo).

Correspondência para: Nilton Leite Xavier. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Mastologia, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS. E-mail: 00003774@ufrgs.br

Recebido em: 5/8/2007 Aceito após modificações em: 9/5/2008

Palavras-chaves

Exame físico;
Câncer de mama;
Doenças mamárias; Dor.

Keywords

Breast examination;
Breast cancer;
Breast disease; Pain.

Resumo

Objetivos: Avaliar a prevalência de achados benignos e incidência bruta do câncer de mama na população feminina atendida em três postos de saúde associados ao Programa de Saúde da Família (PSF) no município de Xangri-Lá, RS, Brasil. **Métodos:** A partir de um projeto de extensão da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, agentes de saúde ligados ao PSF convidaram mulheres com mais de 20 anos de idade a fazerem uma avaliação clínica das mamas nos postos de saúde do município. Um questionário semi-estruturado foi aplicado e, a partir das variáveis coletadas e do exame físico, fez-se um banco de dados. **Resultados:** Foram incluídas 728 mulheres atendidas no PSF. As alterações benignas de forma e volume ocorreram em 11,4%, as alterações mamilares em 3,4% e a dor referida como mamária em 7%. A taxa bruta de incidência do câncer de mama foi de 128 por 100 mil mulheres. **Conclusões:** As alterações mamárias ocorreram em 15% das pacientes, e o câncer de mama pôde ser eficientemente diagnosticado por médico treinado no exame das mamas. Espera-se que, a partir dos resultados deste estudo, mais ações de saúde possam ser estabelecidas para a prevenção e o controle do câncer de mama na atenção primária.

Abstract

Objectives: To evaluate the prevalence of benign findings and breast cancer incidence among the feminine population examined in all the three public offices (PO) associated to the Health Family Program (PSF) in Xangri-Lá, RS, Brazil. **Methods:** Taking part in an extension project from the Medical School of the Federal University of Rio Grande do Sul, agents from the PSF invited women older than 20 years of age to perform a breast clinical evaluation in one of the PO. A semi-structured questionnaire was applied and a database was created to store information from the collected variables and the physical examination. **Results:** Seven hundred twenty-eight patients were included. Abnormal breast shape and volume were detected in 11.4% of cases, nipple abnormalities in 3.4% and referred breast pain in 7.0%. The gross incidence rate of breast cancer was 128 per 100.000 women. **Conclusion:** Abnormal-benign examinations were present in 15% of patients and breast cancer was successfully diagnosed by a physician trained in clinical breast examination. We hope that these results could stimulate new programs for prevention and control of breast cancer, applied to primary attention.

Introdução

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCa) estimaram 4.880 casos de câncer de mama para 2008 no Rio Grande do Sul, responsável por aproximadamente 10% do câncer de mama no Brasil¹. A taxa bruta de incidência para o Rio Grande do Sul é de 85,5% e para a capital, Porto Alegre, 119,72%. O INCa reconhece o exame clínico das mamas (ECM) como eficaz para a detecção precoce do câncer de mama, quando executado por mãos experientes². Por outro lado, o tamanho médio dos tumores, de 2,8 cm, detectados em nosso meio, ainda é muito grande, o que os torna facilmente identificáveis ao ECM³.

O Programa de Saúde da Família (PSF) tem o objetivo de garantir a atenção primária nas ações da saúde no Brasil. O acesso ao ECM, aliado à divulgação do auto-exame das mamas (AEM), pelos agentes de saúde, é o previsto no PSF. O ECM é habitualmente executado por médico generalista, com pouca experiência. O AEM não é estratégia isolada para a detecção precoce do câncer de mama e deve fazer parte das ações de educação para a saúde, contemplando o conhecimento do próprio corpo².

Com o objetivo de avaliar a incidência bruta do câncer de mama, em determinado período, a prevalência das alterações anatômicas das mamas, a dor mamária e a história familiar de câncer, no município de Xangri-Lá, realizou-se um convênio entre a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Famed/UFRGS) e a Secretaria da Saúde do município. Este se situa no litoral norte do Rio Grande do Sul e tem população fixa de 10.350 pessoas⁴, a qual aumenta muito nos meses de férias em razão da afluência de veranistas. O convênio facilita o acesso da população feminina ao exame das mamas, realizado por profissional especializado nos postos de saúde vinculados ao PSF. Além do câncer e das alterações mamárias de fácil diagnóstico, cuja prevalência é pouco estudada, avaliou-se, como evento secundário, o perfil epidemiológico dessa amostra. À falta de dados locais insere-se a importância dessa contribuição, avaliando um município da faixa litorânea do Rio Grande do Sul, cujos resultados devem refletir os demais municípios da orla marítima.

Métodos

Por intermédio do convênio entre a Famed/UFRGS e Xangri-Lá, realizou-se um projeto de extensão associado ao PSF do município. Os agentes comunitários, por ocasião das visitas domiciliares, aplicaram uma planilha semi-estruturada para coleta de dados epidemiológicos. As pessoas do sexo feminino eram convidadas a comparecer ao posto de saúde, para a

realização de um exame das mamas por médico especialista. Apesar de a ação direta dos agentes comunitários, a presença à consulta não era obrigatória, tratando-se de amostra aleatória e constituída da população das três áreas do município que frequenta o posto do PSF respectivo.

Foram incluídas prospectivamente para análise, de 2 de setembro de 2005 até 30 de novembro de 2006, 853 pacientes com idade a partir de 20 anos atendidas nos três postos de saúde do PSF de Xangri-Lá. Todas assinaram o consentimento informado, permitindo a divulgação anônima dos dados. Na consulta era aferida a pressão arterial e anotados o peso, em quilogramas, e a estatura, em metros. O ECM foi realizado sempre pelo mesmo especialista, médico experiente na palpação mamária. Os nódulos palpáveis foram submetidos à punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para o diagnóstico de anormalidades celulares. Outros achados do exame físico foram classificados em três grupos: alterações mamárias, alterações do mamilo e dor. Foram excluídas 125 mulheres, de modo aleatório, na faixa de 40 a 59 anos, para obter-se uma amostra, por idade, similar aos dados populacionais⁴, restando 728 pacientes para análise. Não há conflito de interesses nos dados divulgados.

As variáveis anotadas foram idade, cor, estado civil, escolaridade, índice de massa corporal (IMC), cuja fórmula é o quociente do peso, em kg, pela estatura², medida em metros, idade da menarca, número de gestações, idade em que iniciou e tempo de uso do anticoncepcional hormonal (AC), história familiar de câncer em qualquer órgão e a de câncer de mama. As pacientes foram categorizadas como magras quando o IMC era menor do que 20 kg/m²; com peso saudável quando 20 ≤ IMC < 25 kg/m²; com sobrepeso quando o IMC ≥ 25 kg/m² e inferior a 30 kg/m² e como obesas quando IMC ≥ 30 kg/m². A partir das variáveis e do exame físico, foi feito um banco de dados no programa EPIINFO6. As variáveis contínuas foram analisadas por média, desvio-padrão e percentuais e, quando categorizadas, foram analisadas pelo qui-quadrado (X²). A taxa bruta de incidência do câncer de mama foi calculada pela fórmula recomendada pelo INCa e já usada em outro estudo⁵:

$$\text{Taxa bruta de incidência} = \frac{\text{n}^\circ \text{ total de casos novos do evento período definido}}{\text{população de referência para o período definido}} \times 100.000$$

Resultados

Na tabela 1 observa-se a correlação entre a amostra e os dados populacionais⁴, demonstrando que não há diferença quanto à idade entre a amostra e a população. Vê-se na tabela 2 a análise

Tabela 1. Proporção por faixa etária da população (ano 2006) e da amostra a ser avaliada⁴.

Idade (anos)	Ministério da Saúde (mulheres)	Proporção na população	Amostra Xangri-Lá (mulheres)	Proporção na amostra avaliada	Estatística IC 95%
20 a 39	1.680	54,1%	384	52,7%	p = 0,51
40 a 59	1.066	34,3%	271	37,2%	p = 0,21
≥ 60	362	11,6%	73	10,1%	p = 0,71
Total	3.108	100%	728	100%	

Avaliação por faixa etária para corrigir o viés da amostra; p estatístico avaliado pelas proporções.

Tabela 2. Perfil sociodemográfico, com a análise pela média e desvio-padrão.

Variáveis	Nº avaliado (n)	Média	Desvio-padrão (DP)	Extremos
Idade (anos)	728	41,0	12,2	20 – 85
Idade da menarca	720	12,9	1,7	7 – 18
Escolaridade	717	6,6	3,4	0 – 15
Idade início AC	604	19,6	4,3	12 – 43
Tempo uso AC	604	9,8	6,1	1 – 35
Nº de gestações	675	3,0	2,0	1 – 14

de alguns dados demográficos. Em 720 mulheres, quanto à cor observada, 87,6% são brancas, 8,7% pardas e 3,6% negras. Casada ou com companheiro são 77,7%, solteiras 9,2%, viúvas 5,6% e separada ou desquitada 7,4%. Escolaridade: há 49 pessoas (6,8%) semi ou analfabetas. Com 2 a 5 anos de escolaridade há 290 pessoas desta amostra (36,5%).

Das 728 pacientes incluídas, o IMC teve média de 27,4 kg/m², com desvio-padrão de 5,6 e extremos de 16 kg/m² e 60 kg/m². A obesidade ocorreu em 26,9% da população feminina e, somando-se os casos de sobrepeso, 60,6% da população estavam acima do peso considerado saudável. O IMC a partir de 40 kg/m², considerado obesidade mórbida, teve frequência de 4% nesta amostra (29 pessoas).

A idade média da menarca foi de 12,8 anos, sendo que a menarca precoce, entre 7 e 11 anos ocorreu em 21,3%, 62,4% das mulheres tiveram a menarca entre 12 e 14 anos e 16,4% entre 15 e 18 anos. A idade média do início do uso de AC foi de 19,4 anos entre 604 usuárias. Até os 16 anos, 24,3% já usavam AC. Quanto ao tempo de uso, 28% tomaram AC ou estavam tomando no momento do estudo por até cinco anos, 31% entre seis e dez anos e 41% por mais de dez anos. Entre as 675 pacientes que tiveram alguma gestação, a média foi de 3 e o máximo foi de 14 gestações.

Os achados do exame físico estão descritos na tabela 3. A assimetria mamária ocorreu em 46 casos, com taxa de prevalência de 6,3%. Foram constatados 12 casos de mamas muito volumosas, incluindo uma gigantomastia,

representando 1,6% da amostra. A mama extranumerária ocorreu em dez pacientes (1,3%), uma delas submamária e as demais na região axilar. Aréola com mamilo acessório ocorreu em dois casos, em região inframamária, e mamilo extranumerário em três casos, sendo dois bilaterais. Mamilo plano ou umbilicado foi observado em 18 casos (2,5%).

A dor dita mamária foi prevalente, com 51 casos (7%), porém em 96% a origem da dor era torácica. Dos dois casos de origem em mama, o diagnóstico clínico foi síndrome de Tietze e no outro ectasia ductal.

A história de câncer na família em 438 casos (60%), das 728 mulheres que informaram a respeito, mostra a frequência com que o câncer ocorre, porém apenas 147 (20,4%) delas tinham história de câncer de mama. Destas, o parentesco de primeiro grau (mãe, irmã) ocorreu em 42 casos, com frequência de 5,8% em relação à amostra.

A PAAF foi realizada em nove casos com nódulos. Quatro eram casos de cisto mamário, um fibroadenoma, um com metástase de adenocarcinoma em nódulo axilar e três na mama foram positivos para câncer. Estes últimos quatro casos (Tabela 4) foram referidos e encaminhados para atendimento hospitalar, no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O nódulo metastático era de carcinoma oculto do tipo histológico lobular, e os outros três, ductais. A taxa bruta de incidência de câncer de mama, para Xangri-Lá, foi de 128,70 por 100 mil mulheres.

Tabela 3. Alterações anatômicas e dor em 728 mulheres.

Sinal ou sintoma	Mama E > D ou lado E	Mama D > E ou lado D	Bilateral	Total
Alterações mamárias				11,4%
Assimetria	27	19	0	46
Hipermastia			11	11
Gigantomastia			1	1
Simastia			9	9
Hipomastia			6	6
Mama extranumerária	3	2	5	10
Alterações do complexo areolo-mamilar				3,4%
Mamilo + aréola extra	2	0	0	2
Mamilo axilar	1	0	2	3
Mamilo plano	3	0	4	7
Mamilo umbilicado	3	1	7	11
Mamilo hipertrófico			2	2
Dor				7%
Torácica	29	10	10	49
Mamária	1	1		2

Tabela 4. Epidemiologia dos casos com diagnóstico de carcinoma de mama.

Caso	Idade	Histologia	Menarca	IMC	Uso de AC	Anos de uso	Câncer familiar
1	55	lobular	13	22,5	NI	NI	Mama, cólon
2	45	ductal	11	32	Sim	4	Não
3	48	ductal	13	24,5	Sim	26	Esôfago
4	53	ductal	9	29	Sim	NI	Mama, útero

NI = não informado

Discussão

Até o momento, não há evidências conclusivas da eficácia do exame clínico das mamas (ECM) na redução da mortalidade por câncer de mama, mas um estudo canadense⁶ que comparou o ECM num grupo com outro que fazia ECM e mamografia, após 13 anos de seguimento, concluiu que o ECM é uma alternativa ao rastreamento mamográfico^{2,6}. Deve-se encorajar o diagnóstico precoce por meio do rastreamento clínico, desde que executado por mãos treinadas, e o exame deve ser minucioso, durando uma média de dez minutos². A sensibilidade do ECM varia de 57% a 83% na faixa etária de 50 a 59 anos e em torno de 71%, nas que estão entre 40 e 49 anos. A especificidade oscila de 88% a 96% e entre 71% a 84%, respectivamente. Os estudos² de efetividade da mamografia sempre utilizam o ECM como exame adicional, o que torna difícil estabelecer a sensibilidade do método como estratégia isolada de rastreamento. O AEM deve ser considerado um método de autoconhecimento corporal e de estímulo à prevenção do câncer de mama². Xavier *et al.*⁵ relataram, em uma avaliação por ECM de 596 mulheres, com idade a

partir dos 40 anos, a incidência de 74,7% de câncer de mama e que AEM foi importante no diagnóstico desses casos, que apresentaram os seguintes fatores de risco: história familiar, obesidade, início do uso de anticoncepcional oral (ACO) antes dos 17 anos e uso de ACO durante 15 anos e menopausa após os 50 anos.

O sintoma mais comumente relatado pelas pacientes atendidas para o exame das mamas foi dor, dita mamária, no entanto em 96% dos casos a dor era de origem torácica. Em um estudo retrospectivo⁷, envolvendo 2.400 mulheres que procuraram o atendimento médico, os sintomas mais comuns entre aquelas que apresentavam queixas mamárias foram dor, massa palpável, alterações cutâneas na mama e no próprio mamilo. Massas palpáveis estão associadas ao risco de 10,7%, enquanto os quadros de dores leva a diagnóstico de câncer em aproximadamente 1,8% dos casos. Miranda⁸ refere a incidência de 7,2% de dor mamária em um ambulatório de mastologia. Nosso estudo aponta a frequência de 7%.

A associação entre a doença benigna e o risco para câncer de mama ainda é incerta. Estudos^{9,10} mostram que o

risco pode estar associado a determinados achados histológicos, como a presença de atipia (risco relativo [RR] de 4,24) e ocorrência de fibroadenomas complexos (RR 2,6), assim como à história familiar de câncer de mama que aumenta as chances de câncer de mama nos casos de doença benigna. No seguimento de 9.087 mulheres que tinham biópsia por lesões não-proliferativas e lesões com proliferação típica e atípica, por 15 anos, concluíram pela ausência de risco se não houver história familiar de câncer de mama em lesões não-proliferativas; há um excesso de câncer nos primeiros dez anos, na mesma mama, em mulheres com lesões com atipia¹⁰. Entre as pacientes com hiperplasia atípica, no entanto, essa influência não é observada, sendo pouco significativa a diferença entre o risco das pacientes com história familiar (OR 5,37) e sem história familiar (OR 4,38; $p = 0,57$)⁷. Degenim *et al.*¹¹ concluíram que mulheres com hiperplasia atípica antes dos 45 anos apresentavam elevado risco para desenvolver câncer de mama, tanto ductais quanto lobulares. No entanto, nesses casos, uma história familiar positiva não traz risco adicional.

Outras publicações^{2,12} referem que a história familiar para qualquer tipo de câncer já adiciona risco. A ocorrência familiar antes dos 50 anos e casos de câncer bilateral são também fatores de altíssimo risco, porém, os casos hereditários não correspondem a mais de 10%. Outros fatores de risco²: idade a partir dos 40 anos, menarca precoce, menopausa após os 50 anos, gravidez após os 30 anos e a nuliparidade; subgrupos de uso de AC: início em idade precoce e uso por período prolongado. Paiva *et al.*¹³ referem que morar na zona rural é fator de risco – estilo de vida: uso de agrotóxicos – e que ter tido quatro ou mais filhos é fator de proteção, em um estudo caso-controle.

A obesidade é fator reconhecido de risco para o câncer de mama. No entanto, essa influência parece atuar apenas em mulheres pós-menopáusicas¹⁴. Em nosso estudo, 26,9% das mulheres eram obesas, caracterizando amostra de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer. Várias hipóteses têm sido propostas para explicar essa associação entre obesidade e câncer de mama na pós-menopausa. Uma delas sugere que os elevados níveis de estrógenos provenientes da aromatização de andrógenos no tecido adiposo das obesas atuam sobre a mama, estimulando o desenvolvimento tumoral¹⁴. Uma segunda hipótese seria a obesidade associada à síndrome metabólica, levando ao aumento nos níveis circulantes de insulina e do fator semelhante à insulina (IGF), o qual atua como um mitógeno¹⁵. Novas propostas têm surgido, definindo o próprio adipócito e suas funções autócrinas, parácrinas e endócrinas como mecanismos centrais. Nesse caso, a obesidade seria considerada uma espécie de tumor endócrino, em que os adipócitos secretariam adipocinas que afetariam a tumorigênese¹⁶.

Vargas *et al.*¹⁷ referem 33,4% de obesas, taxa bem maior do que a nossa. Em sua amostra de 48 casos, não obtiveram correlação, mas notou-se que há maior número de obesas nas pacientes idosas. Há forte associação entre gordura e níveis de estrogênios endógenos, mas a relação com câncer ainda não está bem definida. Além da associação com o desenvolvimento do tumor, altos índices de IMC também parecem estar envolvidos em maior mortalidade nas pacientes portadoras de câncer de mama. Em um estudo de coorte¹⁸ que acompanhou 495.477 mulheres por 16 anos, observou-se que aquelas muito obesas (IMC ≥ 40) tinham o dobro do risco de mortalidade por câncer de mama (RR 2,12) do que aquelas com peso normal (IMC < 25).

A história familiar de câncer esteve presente em 75% destas, porém, não correlacionou especificamente com a história de câncer de mama. Em nossos quatro casos incidentes, a história familiar também ocorreu em 75% delas (Tabela 4). Na tabela 3, anotamos a prevalência de 14,8% das alterações anatômicas das mamas. A dor esteve presente em 7% das pacientes. As anomalias mais comuns do desenvolvimento mamário são o mamilo acessório (politelia) e a glândula mamária acessória (polimastia), mais comuns de ocorrer na axila. A politelia pode estar associada com anomalia renal e outras lesões¹⁹.

Tecido mamário acessório²⁰ está presente ao nascimento em 1% a 5% da população. Tivemos 2%, incluindo mamas acessórias e aréola e/ou mamilo. O termo acessório depende do tipo de tecido presente. Polimastia é a presença de qualquer tecido mamário acessório. Politelia é usada para designar mamilo supranumerário (ou acessório). O tecido mamário acessório mais comum é a presença de aréola e mamilo, contudo, alguns tecidos estromal e ductal podem estar presentes. O sítio mais comum de polimastia é a porção inferior da axila.

A hipoplasia mamária ou hipomastia é o subdesenvolvimento das mamas que pode ser congênito, com desordens do tecido conectivo ou como consequência de infecção na mama em desenvolvimento (mastite na adolescência), ou prévia irradiação torácica na mulher adulta por emagrecimento. A hipertrofia mamária pode se dar na adolescência, por sensibilidade excessiva aos hormônios ou ocorrer na vida adulta por influência da gestação ou ganho excessivo de peso.

A assimetria pode ser congênita, já desde a adolescência, ou ocorrer com a gestação e a lactação, tanto pela influência hormonal quanto pela amamentação constante e quase exclusiva de apenas uma mama, conforme relato de algumas pacientes. É comum não se valorizar a assimetria quando de pequena monta, porém em nossa casuística mostrou-se bastante freqüente a assimetria de fácil percepção. Foi prevalente em 6,2% dos casos.

A taxa bruta de incidência por 100 mil mulheres calculada pelo Inca para o Rio Grande do Sul é de 85,5, no entanto, para Porto Alegre a taxa de incidência prevista para 2006, segundo Menke *et al.*²¹ foi a mais alta do Brasil, com 146/100 mil mulheres por ano. Nosso estudo, considerando os dados do Ministério da Saúde⁴, em que o município de Xangri-Lá tem uma população de 3.108 mulheres acima dos 20 anos, a taxa encontrada foi de 128,70 por 100 mil mulheres, índice alto, mas realista para o Rio Grande do Sul, um dos Estados de maior incidência no país. Possíveis razões para este achado são alta prevalência da obesidade, uso precoce e por longo tempo de ACO, história familiar positiva para o câncer de mama e, possivelmente, fatores genéticos. Todas as pacientes diagnosticadas com carcinoma de mama apresentavam pelo menos um desses fatores de risco, conforme demonstrado na tabela 4. A paridade está assim distribuída: nulípara, primípara, secundípara e múltípara, respectivamente. São de baixa paridade e não foi constatada nenhuma correlação com abortamentos.

Este estudo comunitário possibilitou a avaliação de 23,41% da população feminina de Xangri-Lá, com mais de 20 anos, e os dados levantados deverão contribuir para o estabelecimento de ações de saúde mais eficientes e voltadas à necessidade do município, que apresenta alta incidência do câncer de mama e vários fatores de risco. Há necessidade de estudos adicionais, incluindo estudo mamográfico ao ECM, nessa população, e correlacionando os achados clínicos e mamográficos com os fatores de risco.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer (Inca). Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/tabelaestados.asp?UF=RS>. Acessado em: 28/4/2008.
2. Instituto Nacional do Câncer (Inca). Detecção precoce do câncer de mama. Disponível em: http://www.inca.gov.br/contends_view.asp?id=1932#topo. Acessado em: 28/4/2008.
3. Menke CH, Pohlmann PR, Backes A, Cericatto R, Oliveira M, Bittelbrunn A, Schwartzmann G. Tumor size as a surrogate end point for the detection of early breast cancer: a 30-year (1972-2002), single-center experience in southern Brazil. *Breast Journal*. 2007;13(5):448-56.
4. Gestão da saúde pública. Indicadores Municipais de Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/tabfusion/tabfusion.cfm>. Acessado em: 17/4/2008.
5. Xavier NL, Panisson IA, Xavier MC. Avaliação das queixas e achados de exame físico em ambulatório de programa de saúde da família na cidade de Xangri-Lá, Rio Grande do Sul. *Rev Latinoam Mastol*. 2005;6:20-5.
6. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2. 13-year results of a randomized trial of women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1490-9.
7. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med*. 1999;130:651-7.
8. Miranda TCC. Avaliação de queixa principal em ambulatório de mastologia na cidade de Niterói, Rio de Janeiro. *Rev Latinoam Mastol*. 2004;5: 9-12.
9. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. The influence of family history on breast cancer risk in women with biopsy-confirmed benign breast disease: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2006;107:1240-7.
10. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:229-37.
11. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2671-7.
12. Leal CS, Santos KRRA, Maia HGSN. Características epidemiológicas do câncer de mama no Estado da Paraíba. *Rev Bras Mastol*. 2002;12(2):15-21.
13. Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, et al. Fatores de risco para o câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(2):231-7.
14. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;111:762-71.
15. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:279-92.
16. Dizdar O, Alyamac E. Obesity: an endocrine tumor? *Med Hypotheses*. 2004;63:790-2.
17. Vargas CL, Kirsten VR. Composição corporal em mulheres com câncer da mama. *Rev Bras Mastol*. 2007;17(4):151-5.
18. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New Eng J Med*. 2003;348:1625-38.
19. Russo J. Breast development and anatomy, 2008, p. 7. Disponível em: www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=breasten/10391&s. Acessado em: 23/4/2008.
20. Banikarim C, de Silva NK. Overview of breast disorders in children and adolescents 2008, p. 3-6. Disponível em: www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=adol_med/10864&. Acessado em: 23/4/2008.
21. Menke CH, Biazús JV, Xavier NL, et al. Epidemiologia, fatores de risco e aconselhamento genético. Rotinas em Mastologia, 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 132-42.

Detecção de invasão vascular em biópsia por agulha grossa de carcinoma de mama por meio da técnica IHQ com duplo marcador CD34 e pancitoqueratina AE1/AE3

Detection of blood vessel invasion in breast cancer core-biopsy through immunohistochemical analysis with double staining CD34 and pan cytokeratin AE1/AE3

Luciane Poletto Antunes¹, Márcia Silveira Graudenz¹, Ademair Bedin Jr.¹, Maira Caleffi¹

¹Pós-graduação da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Laboratório de Anatomia Patológica da Pós-Graduação; Hospital Santa Rita – Santa Casa e Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS. Correspondência para: Luciane Poletto Antunes. Núcleo Mama Moinhos, Rua Ramiro Barcelos, 910, 11º andar, 90035-001, Porto Alegre, RS, e-mail: lu.poletto@gmail.com

Recebido em: 10/7/2006. Aceito após modificações em: 15/12/2007

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Invasão vascular; IHQ
(imunohistoquímica).

Keywords

Breast cancer; Blood
vessel invasion;
Immunohistochemistry.

RESUMO

Objetivos: Detectar a presença de invasão vascular nas biópsias por agulha grossa de carcinoma de mama por meio da técnica IHQ (IHQ) com duplo marcador (CD34-pancitoqueratina AE1/AE3); analisar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) com essa técnica e comparar a acurácia do duplo marcador com a técnica da hematoxilina-eosina (H&E). **Métodos:** Cortes histológicos de 74 casos de biópsias por agulha grossa de pacientes com câncer de mama foram submetidos à coloração por IHQ com duplo marcador e coloração por H&E. Como grupo-controle, utilizou-se os resultados anatomopatológicos das cirurgias. **Resultados:** Invasão vascular ocorreu em 34 casos (45,9%). O teste H&E demonstrou valores superiores à IHQ quanto a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. Apenas em casos sem metástases axilares, a especificidade foi superior no teste com IHQ. **Conclusão:** O teste com maior acurácia para a detecção de invasão vascular nas biópsias foi o da coloração por H&E. Nos casos sem metástases axilares, o duplo marcador mostrou-se superior somente quanto à especificidade. Por causa da escassez de material das biópsias, a principal suposição é que, no material proveniente das cirurgias, que é mais representativo, ou em biópsias com maior número de fragmentos, o duplo marcador tenha melhores resultados.

ABSTRACT

Purposes: To detect blood vessel invasion in breast cancer core-biopsies through the immunohistochemical double staining technique (CD34 and pancytokeratin AE1/AE3); to analyze the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of this technique and to compare the accuracy of double staining with the hematoxylin-eosin technique. **Methods:** 74 specimens of breast cancer core-biopsies were analyzed. Core-biopsy specimens were stained with immunohistochemical (IHC) double staining and with hematoxylin-eosin (H&E) in different slides for blood vessel invasion research. For the control group, we used anatomopathological results from previous surgeries. **Results:** 34 patients (45.9%) presented blood vessel invasion. The H&E test showed better results of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). Only in cases without metastatic axillary lymph node, specificity was higher in the ICH test. **Conclusion:** The H&E is the most accurate method to the detection of blood invasion in core-biopsies breast cancer. In cases without metastatic axillary lymph node, IHC double staining proved to be superior regarding specificity. Considering the low density of core-biopsy specimens, our hypothesis is that IHC double staining would be the best choice when used in specimens of surgeries or in core-biopsy with abundant sample of tissue.

INTRODUÇÃO

A avaliação dos fatores prognósticos no câncer de mama demonstra ser um excelente espelho sobre o comportamento biológico dos tumores. A invasão vascular é um parâmetro prognóstico independente para recorrência locorregional, sobrevida global e sobrevida livre de doença¹.

Diante da constatação de invasão linfática, o tratamento tem incluído, cada vez mais, a radioterapia pós-operatória². Para as mulheres submetidas à mastectomia com reconstrução imediata pela técnica do expensor, a radioterapia pós-operatória pode implicar resultado estético ruim, com taxa de complicação aumentada, por causa da ocorrência de contratura capsular ou da diminuição da expansibilidade da pele³.

Portanto, a identificação correta de casos positivos para invasão vascular, previamente à cirurgia, possibilitaria planejar o tratamento cirúrgico e o tipo de reconstrução a serem empregados.

A subjetividade da detecção de invasão vascular feita apenas pela técnica da coloração com hematoxilina eosina (H&E) tem trazido dificuldades na sua interpretação, e, nem sempre, proporciona clara identificação da invasão, principalmente em uma amostra reduzida de tecido, como no caso da biópsia por agulha grossa. A presença de artefatos de retração, por causa do processamento do material, também pode trazer dúvidas⁴.

A técnica da imunohistoquímica (IHQ), utilizando o sistema de dupla coloração, tem a capacidade de detectar simultaneamente dois antígenos tissulares diferentes em um mesmo corte tecidual⁵.

Os anticorpos utilizados na IHQ para demonstrar células tumorais são as citoqueratinas AE1/AE3. Essas têm sido utilizadas na análise do linfonodo sentinela, para detecção de micrometástases⁶. O CD34 é considerado um marcador vascular, e tem mostrado utilidade nos casos que necessitam distinção do lúmen dos vasos⁷.

A análise de invasão vascular no carcinoma mamário por meio da técnica IHQ com sistema de dupla coloração, ainda não foi descrita na literatura. Essa técnica torna possível a visualização dos elementos tumorais e endoteliais, com colorações diferentes, no mesmo corte tecidual.

Com base na hipótese de que o duplo marcador aumenta a sensibilidade e a especificidade da detecção de invasão vascular, o objetivo principal deste estudo é detectar a presença de invasão vascular nas biópsias por agulha grossa de carcinoma de mama por meio da técnica IHQ com o duplo marcador para células endoteliais (CD34) e para citoqueratinas (AE1/AE3). Os objetivos específicos consistem de analisar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo

(VPN) do duplo marcador IHQ comparar sua acurácia com a técnica da coloração por H&E.

Método

Seleção de pacientes

O presente estudo caracteriza-se observacional, transversal e retrospectivo. Foram estudadas 74 pacientes com carcinoma invasor de mama, tratadas com cirurgia para a doença, no período entre janeiro de 2003 a maio de 2005, que realizaram biópsias por agulha grossa para o diagnóstico da doença e que tinham o resultado anatomopatológico da cirurgia disponível. Os critérios de exclusão foram: realização de outras técnicas para o diagnóstico do câncer, carcinoma de mama no sexo masculino, realização de tratamentos neoadjuvantes, dados incompletos nos prontuários e ausência de tumor no material examinado.

Preparação do material

Foram selecionados os blocos de parafina correspondentes às biópsias dos 74 casos e coletados dados dos prontuários referentes às características gerais da população. Para o grupo-controle, utilizou-se os resultados anatomopatológicos das cirurgias já existentes, considerado o padrão-ouro para detecção de invasão vascular.

Os blocos de parafina, referentes às biópsias, foram processados e corados com o duplo marcador IHQ e com H&E, em lâminas separadas.

O método utilizado foi o sistema de dupla coloração Envision da DakoCytomation código nº K1395[®], com os anticorpos primários anti-CD34, na diluição 1:200 (Mouse anti-human, Dako, clone Q B End 10, cod M7165, lote 077) e pancitoqueratina AE1/AE3, na diluição 1:100 (Mouse monoclonal anti-human, Dako, clone AE1/AE3, cód. M3515, lote 020). A diluição foi previamente testada com base nos controles positivos e negativos com tecido amigdaliano.

Análise anatomopatológica

A leitura das lâminas foi realizada por dois examinadores, ambos sem o conhecimento prévio dos resultados.

O resultado anatomopatológico das peças cirúrgicas foi considerado o teste padrão-ouro para informação sobre a presença ou ausência de invasão vascular.

O critério para definir invasão vascular foi a presença de tumor, corado em marrom, no interior do vaso com a superfície endotelial corada por cor rósea. A interface do vaso deveria ser vista na totalidade do seu contorno (Figuras 1 e 2)⁸. Foi utilizado o método qualitativo na interpretação dos resultados, demonstrando a presença ou a ausência de invasão vascular das amostras.

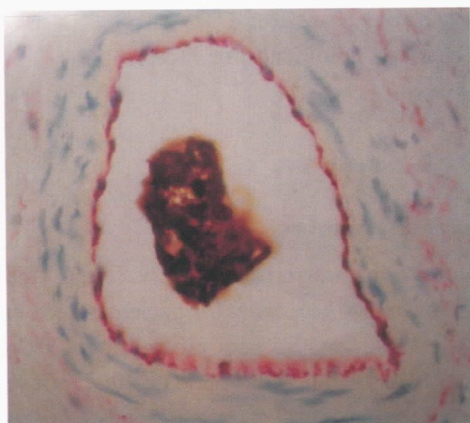


Figura 1. Biópsia por agulha grossa de carcinoma de mama. Coloração com duplo marcador IHQ. Demonstração de invasão vascular com êmbolo tumoral (marrom) no interior do vaso (rosa).

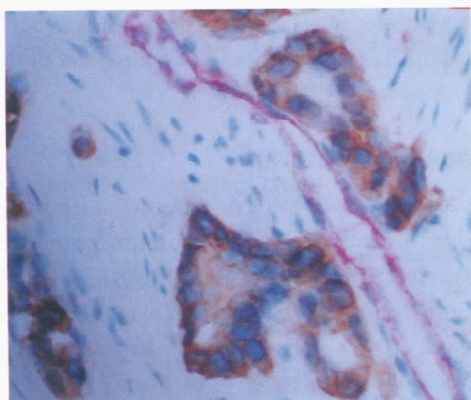


Figura 2. Biópsia por agulha grossa de carcinoma de mama. Coloração com duplo marcador IHQ. Demonstra ausência de invasão vascular. Tumor (marrom) e vaso (rosa) paralelos.

RESULTADOS

A idade média do grupo ($n = 74$ casos) foi de 58,1 anos, com desvio-padrão de + 14 anos. A média de idade entre as pacientes com e sem invasão vascular foi 56,8 e 59,1 anos, respectivamente. A média de tamanho tumoral foi de 2,7 cm (0,2 a 11 cm) e do número de linfonodos acometidos de 3,5. O tamanho tumoral médio no grupo com invasão vascular foi 3,1 cm, e no grupo sem invasão foi 2,3 cm. Quanto ao número de linfonodos metastáticos, o grupo com invasão vascular mostrou média de 6,3 linfonodos acometidos, contrastando com o grupo sem invasão, com 1,2 linfonodos acometidos. Houve dois casos com micrometástases, correspondendo a 2,7% da amostra.

A caracterização da amostra quanto ao tipo de cirurgia realizada, metástases axilares tipo e grau tumoral está demonstradas nas Tabelas 1 e 2.

O estadiamento patológico dos tumores distribuiu-se da seguinte forma: I 27%, IIa 33,8%, IIb 23%, IIIa 14,9% e IIIb 1,3%. O número médio de fragmentos das biópsias foi de 5 (entre 3 e 7).

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Características	n	%
Tipo de cirurgia		
Mastectomia com LA	47	63,2
Setorectomia com LA	24	32,4
Setorectomia e LNS	3	4
Metástase axilar		
Sim	35	47,3
Não	39	52,7

LA: linfadenectomia axilar; LNS: linfonodo-sentinela.

Tabela 2. Caracterização da amostra.

Características	n	%
Tipo de tumor		
CDI	62	83,8
CLI	2	2,7
CDI/CLI	2	2,7
Mucinoso	3	4,1
Tubular	3	4,1
Outros	2	2,8
Grau tumoral		
1	6	9,8
2	30	49,2
3	25	41

CDI: carcinoma ductal invasor; CLI: carcinoma lobular invasor.

No Gráfico 1 está representada a distribuição da população estudada conforme a detecção de invasão vascular com as três técnicas: padrão-ouro (cirurgia com H&E), biópsia com H&E e biópsia com IHQ. As Figuras 1 e 2 demonstram os cortes histológicos das biópsias por agulha grossa coradas por meio da técnica IHQ utilizando o duplo marcador (CD34 e citoqueratina AE1/AE3).

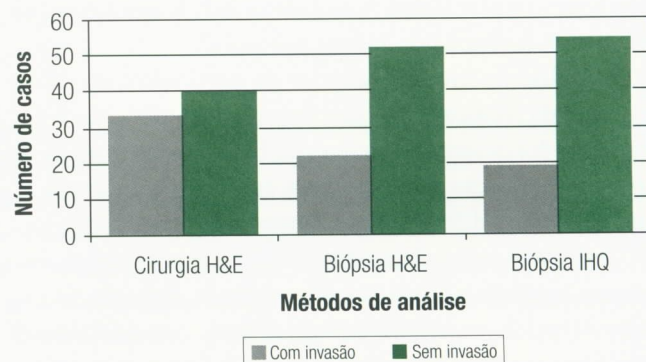


Gráfico 1. Distribuição dos casos conforme detecção de invasão vascular nas três técnicas estudadas.

Percebe-se, por meio do Gráfico 1, que a análise da peça de cirurgia, com a coloração de H&E, por ser o teste

considerado padrão-ouro para essa detecção, apresenta maior número de casos diagnosticados com invasão vascular que as outras técnicas. Tanto a biópsia corada com H&E, quanto com IHQ detectam números aproximados de casos com invasão vascular, mas a detecção é inferior ao padrão-ouro.

De maneira geral, comparando-se as duas técnicas com o padrão-ouro, em relação à detecção de invasão vascular, a que mais se aproximou dos valores reais foi a coloração com H&E, o que pode ser visto na Tabela 3. A especificidade foi a mesma nos dois testes e os outros valores foram superiores na técnica com H&E, porém sem significância estatística. Ambos os testes não apresentaram resultados satisfatórios na sensibilidade e na especificidade.

Tabela 3. Análise dos testes com H&E e IHC nas biópsias quando comparados ao padrão-ouro (cirurgias com H&E).

	H&E biópsia	IHC biópsia
Sensibilidade	13/34 (38,2%)	10/34 (29,4%)
Especificidade	31/40 (77,5%)	31/40 (77,5%)
VP+	13/22 (59,1%)	10/19 (52,6%)
VP-	31/52 (59,6%)	31/55 (56,4%)
Kappa	0,162	0,071
p	0,140	0,498

VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo.

No Gráfico 2, encontramos a associação entre invasão vascular, detectada nas cirurgias com H&E, e o comprometimento dos linfonodos axilares por metástases. Pode-se perceber que os casos com metástases nos linfonodos axilares apresentam frequência maior de invasão vascular (85,3%), comparado aos casos sem metástases (14,7%).

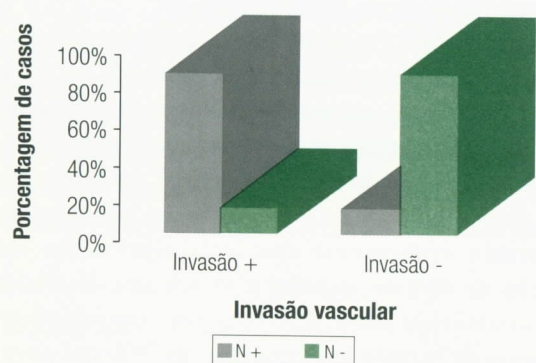


Gráfico 2. Associação entre invasão vascular, detectada nas cirurgias com H&E (padrão-ouro) e metástases axilares.

Após estratificação dos grupos por presença ou ausência de metástases axilares, como pode ser visto nas Tabelas 4 e 5, nos casos com metástases axilares o teste com IHQ persistiu com resultados inferiores ao H&E, quando compa-

rados ao padrão-ouro (H&E nas cirurgias). Nos casos sem metástases axilares, o duplo marcador mostrou-se superior quanto à especificidade (82,4%), como está demonstrado na Tabela 5. Entretanto, no restante dos casos, a coloração com H&E ainda foi o método de melhor acurácia, apesar de não demonstrar bons resultados de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

Tabela 4. Análise de sensibilidade e especificidade dos testes nos casos com metástase em linfonodos axilares.

	H&E biópsia	IHC biópsia
Sensibilidade	10/29 (34,5%)	9/29 (31%)
Especificidade	4/6 (66,7%)	3/6 (50%)
VP+	10/12 (83,3%)	9/12 (75%)
VP-	4/23 (17,4%)	3/23 (13%)
Kappa	0,005	-0,089
p	0,957	0,373

VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo.

Tabela 5. Análise de sensibilidade e especificidade dos testes nos casos sem metástase em linfonodos axilares.

	H&E biópsia	IHC biópsia
Sensibilidade	3/5 (60%)	1/5 (20%)
Especificidade	27/34 (79,4%)	28/34 (82,4%)
VP+	3/10 (30%)	1/7 (14,3%)
VP-	27/29 (93,1%)	4/32 (12,5%)
Kappa	0,276	0,020
p	0,060	0,898

VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo.

A média de idade para os casos com metástases axilares foi de 57,9 anos (DP +13,6) e para os casos sem metástases 58,7 anos (DP +14,4), com $p = 0,916$. A média de idade para os casos com e sem invasão vascular detectada nas cirurgias com H&E foi de 56,9 anos (DP +12,8) e 59,1 anos (DP +15), respectivamente ($p = 0,494$).

DISCUSSÃO

A invasão vascular é considerada um fator prognóstico no carcinoma de mama para recorrência local-regional, sobrevida global e sobrevida livre de doença¹. Está presente em, aproximadamente, 28% a 59% dos casos, conforme referências da literatura^{9,10}. No presente estudo, encontramos invasão vascular em 45,9% da população estudada, compatível com a literatura.

As características da população estudada não diferiram das publicações que investigam fatores prognósticos por meio de técnicas IHQs para carcinoma de mama. A média

de faixa etária foi de 58,1 anos e o carcinoma ductal invasor foi o tipo mais freqüente (83,8%), concordando com os dados disponíveis¹. A média de idade das pacientes com invasão vascular não diferiu significativamente da média geral (56,8 anos), assim como o tipo e o grau tumoral mais freqüentes (carcinoma ductal invasor e grau II)¹. Na mesma população, a média de tamanho dos tumores (2,7 cm) e do número de linfonodos acometidos (3,5) também estiveram de acordo com os resultados descritos na literatura¹¹.

O diagnóstico do carcinoma de mama, no Brasil, ainda ocorre em estágios mais avançados¹¹. Entretanto, neste estudo, foi verificada freqüência alta de diagnóstico nos estágios iniciais I e II (83,8%), provavelmente por causa dos critérios de exclusão dos casos com tumores maiores de 5 cm, que realizaram tratamento neoadjuvante como primeira opção. Portanto, o estágio III, considerado avançado, esteve presente em apenas 12 casos (16,2%) submetidos à cirurgia como tratamento inicial. Apesar de o diagnóstico ter sido de tumores menores, observou-se porcentagem de mastectomias de 63,2%, provavelmente pelo número de tumores entre 3 e 5 cm, tumores multicêntricos ou de localização central na mama, cuja indicação para a cirurgia radical inclui esses fatores citados na decisão do tratamento¹¹.

A utilização da técnica de IHQ nas biópsias por agulha grossa para investigar fatores prognósticos tem sido descrita em vários estudos^{12,13}. Badoual *et al.* descreveram a comparação entre os achados da biópsia por agulha grossa e da cirurgia na determinação dos fatores prognósticos do câncer de mama. Constataram que houve concordância entre as duas técnicas em 73,6%, tanto para o diagnóstico do carcinoma quanto para a caracterização do tipo tumoral. O grau histológico e a determinação dos receptores hormonais também mostraram boa concordância¹². Em um outro trabalho, com 500 pacientes, foi constatado que a determinação da invasão vascular por meio das duas técnicas (biópsia por agulha grossa e ressecção cirúrgica) concordou em 69% dos casos, visto que o maior problema para análise dos fatores prognósticos pela técnica da biópsia por agulha grossa é a quantidade limitada de material, que pode não representar adequadamente as características do tumor¹³. No entanto, Sharifi *et al.* não encontraram concordância na detecção de invasão vascular entre as duas técnicas¹⁴.

Pelo presente estudo, constatou-se que a invasão vascular não é descrita na maioria dos laudos anatomopatológicos das biópsias por agulha grossa, mesmo quando presente. A principal razão pode estar relacionada às amostras escassas de material disponível para H&E, técnica essa que não permite a distinção inequívoca do lúmen vascular e do tumor.

Quanto ao uso da dupla coloração IHQ, existem poucos estudos com carcinoma mamário na literatura. Barbareschi utilizou marcadores vasculares CD31 e fator VIII para avaliar a presença de invasão vascular em casos de carcinoma ductal invasor¹⁵. Prasad *et al.* associaram o uso de citoqueratina e da actina derivada de músculo liso para diferenciar células malignas de células mioepiteliais¹⁶. Anos mais tarde, Kidogawa *et al.* utilizaram AgNORs e MIB-1 em 42 casos submetidos à cirurgia de carcinoma mamário para determinar a atividade proliferativa do tumor¹⁷.

O uso específico da dupla coloração com CD34 e da pancitoqueratina AE1/AE3 não está relatada na literatura disponível, tanto para a mama quanto para outras patologias. Entretanto, a utilização do CD34 tem ocorrido na investigação de angiogênese tumoral⁷ e as citoqueratinas têm sido utilizadas para a detecção de tumores epiteliais⁶. A constatação da falta de estudos nessa área e a crescente importância da invasão vascular como fator prognóstico foram os principais motivadores deste trabalho.

A invasão vascular tem sido investigada, na prática atual, pela técnica da coloração por H&E. Todavia, por ser um método subjetivo, nem sempre permite a clara distinção entre o lúmen vascular e o tumor, dificultando, assim, seu valor clínico. Faz-se necessário testar novos métodos de avaliação da presença de invasão vascular.

A invasão vascular teve forte correlação com as metástases axilares neste estudo (85,3%), embora ocorra uma parcela de casos com invasão vascular, mas sem metástases linfonodais (14,7%). Quanto ao número de linfonodos metastáticos, o grupo com invasão vascular teve média de 6,3 linfonodos acometidos, contrastando com o grupo sem invasão, com 1,2 linfonodos acometidos. Este resultado demonstra a importância da invasão vascular como fator independente de pior prognóstico¹⁰.

Woo, em 2002, mostrou que a invasão vascular esteve associada à queda significativa da sobrevida em 12 anos, mesmo quando as metástases axilares estavam ausentes ($p < 0,001$)⁹. O número de gânglios axilares envolvidos está diretamente associado a pior sobrevida⁹, portanto, mesmo sem a disponibilidade de informação das pacientes quanto à sobrevida, constatou-se correlação significativa entre a detecção de invasão vascular e os achados de metástases ganglionares. Em publicação feita por Lee, foi constatada a presença de invasão linfovascular em 19% dos casos sem metástases axilares, confirmando os achados deste estudo (14,7%). Constataram-se, ainda, que esta invasão esteve associada a tumores e grau histológico maiores, além da idade jovem. A diferença na sobrevida esteve associada à presença ou à ausência de invasão vascular¹⁸.

Comparando-se os grupos com e sem invasão vascular, percebe-se que não houve diferença significativa quanto ao tamanho tumoral, ao grau histológico e à idade.

O padrão-ouro para detecção de invasão vascular é realizado no exame anatomopatológico da peça cirúrgica com H&E. A técnica com duplo marcador, em que se discrimina o endotélio vascular do tumor pela presença de cores diferentes, não se mostrou superior ao H&E. A principal explicação para esse resultado é que a amostra tumoral nos fragmentos de biópsia não foi suficiente para análise. É necessário que quantidade mais representativa do tumor seja avaliada a fim de que o diagnóstico seja fidedigno a respeito da presença ou da ausência de invasão vascular. Isso leva à conclusão de que somente o exame da peça cirúrgica pode fornecer dados completos dos fatores prognósticos referentes ao tumor. A biópsia por fragmento apresenta falhas, principalmente se for considerada para determinação de detalhes qualitativos, como é o caso da invasão vascular.

Na análise dos casos sem metástases axilares, o duplo marcador mostrou-se superior quanto à especificidade, entretanto, no restante dos casos com metástases, a coloração com H&E ainda foi o método com melhor acurácia, apesar de não demonstrar resultados satisfatórios. Portanto, o duplo marcador teria maior valor na confirmação dos casos positivos para invasão vascular somente em pacientes sem acometimento dos linfonodos axilares.

Para finalizar, a coloração por H&E nas biópsias foi a técnica que apresentou melhores resultados para a detecção de invasão vascular no câncer de mama comparado à IHQ com o duplo marcador, apesar de os resultados não serem semelhantes ao teste padrão-ouro (ressecção cirúrgica com coloração por H&E).

Concluindo, a principal hipótese que surge, com base nos resultados deste estudo, é que, no material proveniente das cirurgias, o duplo marcador IHC talvez apresente melhores resultados, pois, como já foi demonstrado anteriormente, pode-se distinguir claramente células tumorais de células endoteliais com a técnica da dupla coloração. Entretanto, tendo em vista o alto custo deste teste, sua aplicabilidade torna-se restrita. Talvez essa técnica sirva como um auxiliar no caso de dúvidas quanto aos casos falso-positivos com o H&E, quando os artefatos estão presentes como fatores confusionais para a adequada análise.

REFERÊNCIAS

1. Cowen D, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al. Local recurrences after conservative treatment of breast cancer: risk factors and influence on survival. *Cancer Radiotherapy*. 1998;2(5):460-8.
2. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:3817-27.
3. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg*. 2004;15;114(4):950-60.
4. Gasparini G, Meli S, Panizzoni GA, et al. Peritumoral lymphatic vessel invasion compared with DNA ploidy, proliferative activity, and other pathologic features as prognostic indicators in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;20 (3):195-204.
5. Antibody Hotline, technical questions, antibody location service. Monoclonal antibody to endothelial cells (CD34) [acesso em 2005 Apr 12]. Disponível em: <http://www.acris-antibodies.com>.
6. Lerwill MF. Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(8):1076-91.
7. Speck NMG, Focchi J, Alves AC, et al. Relação entre angiogênese e estágio no carcinoma do endométrio the relationship between endometrial adenocarcinoma staging and angiogenesis. *RBGO*. 2003;25(6).
8. Cowen D, Jacquemier J, Houvenaeghel G, et al. Local and distant recurrence after conservative management of "very low-risk" breast cancer are dependent events: a 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(4):801-7.
9. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol*. 1987;18(1):79.
10. Woo CS, Silberman H, Nakamura SK, et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer. *Am J Surg*. 2002;184:337-40.
11. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 2005. Rio de Janeiro, 2005 [acesso em 2005 Apr 20]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2005/conteudo_view.asp?ID=3.
12. Badoual C, Maruani A, Ghorra C, et al. Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies—correlation with subsequent surgical excisions. *Breast*. 2005;14(1):22-7.
13. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, et al. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(1):11-5.
14. Sharifi S, Peterson MK, Baum JK, et al. Assessment of pathologic prognostic factors in breast core needle biopsies. *Mod Pathol*. 1999;12(10):941-5.
15. Barbareschi M, Dalla Palma P, Bevilacqua P, et al. Invasive node-negative breast carcinoma: multivariate analysis of the prognostic value of peritumoral vessel invasion compared with that of conventional clinic-pathologic features. *Anticancer Res*. 1994;14(5B):2229-35.
16. Prasad ML, Hyjek E, Giri DD, et al. Double immunolabeling with cytokeratin and smooth-muscle actin in confirming early invasive carcinoma of breast. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(2):176-81.
17. Kidogawa H, Nanashima A, Yano H, et al. Clinical significance of double staining of MIB-1 and AgNORs in primary breast carcinoma. *Anticancer Res*. 2005;25(6B):3957-62.
18. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2005 Dec. [acesso em 2005 Dec 27]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>.
19. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005; 241(2):319-25.

Aplicação do índice prognóstico de Nottingham em pacientes com câncer de mama atendidas em um hospital público

Application of the Nottingham prognosis index in breast cancer patients treated at a public hospital

Miguel Angelo Spinelli Varella¹, James Freitas Fleck², Paulo Pinto Machado³, João Batista Andreola³, Pablo Varella Goulart⁴

Serviço de Mastologia do Hospital Femina de Porto Alegre, RS. Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Ministério da Saúde.

¹Mestre em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mastologista (TEMA) e cirurgião-geral do Hospital Femina.

²Professor-doutor da UFRGS. Oncologista clínico.

³Mastologista do Hospital Femina.

⁴Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS).

Endereço para correspondência: Miguel Ângelo Spinelli Varella. Rua Martim Aranha, 100, apto. 1104,

Torre A, Boa Vista, 90520-020, Porto Alegre, RS, e-mail: miguel.varella@gmail.com

Recebido em: 18/11/2007. Aceito após modificações em: 18/4/2008

Palavras-chaves

Neoplasias mamárias;
Fatores prognósticos;
Câncer de mama.

Keywords

Mammary neoplasias;
Prognostic factors;
Breast cancer.

RESUMO

Um estudo de coorte histórico foi desenvolvido incluindo 116 pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Ministério da Saúde (MS), entre setembro de 1997 e dezembro de 2000. Foi aplicado o índice prognóstico de Nottingham (IPN) na população em estudo e avaliada a sua associação com a recidiva da doença. O IPN conseguiu identificar um grupo com bom prognóstico, em que de 26 pacientes somente 2 (7,7%) evoluíram para recidiva, e um grupo de 32 pacientes com pobre prognóstico, em que 24 delas (75%) evoluíram para recidiva em cinco anos. Nesta amostra composta de pacientes provenientes da rede pública, a média e o desvio-padrão do tamanho tumoral foi de $3,1 \pm 1,8$ cm e somente 25% das mulheres apresentaram tumores menores do que 2 cm na primeira consulta no hospital terciário. Isso sugere que o diagnóstico de câncer de mama ainda está sendo realizado tardiamente, em nosso meio.

ABSTRACT

A history cohort study that included 116 breast cancer patients treated at the Femina Hospital, Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Health Ministry (HM), between September 1997 to December 2000 was conducted. The Nottingham Prognostic Index (NPI) and its association with the disease recidivation was assessed in the study population. The NPI identified two groups; good prognosis group (n = 26) with 7.7% recidivation and a poor prognosis group (n = 32) with 75% recidivation at 5 years. The tumor size in our study population was 3.1 ± 1.8 cm and it was less than 2 cm in only 25% of the patients at the first consultation at a tertiary hospital. These observations suggested that the breast cancer diagnosis is performed late in our environment.

Introdução

O câncer de mama ao longo do tempo tem sido preocupação de autoridades em saúde pública no mundo inteiro, sendo responsável por mais de um milhão de casos a cada ano¹. Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, o Canadá e o Reino Unido, embora a incidência continue crescente, parece haver uma tendência à diminuição da mortalidade em virtude do rastreamento mamográfico e dos avanços da terapia sistêmica². Apesar de essas recentes estatísticas apontarem para diminuição da mortalidade, ainda nos Estados Unidos uma em cada oito mulheres irá desenvolver câncer de mama ao longo de sua vida, resultando em 40 mil mortes anualmente, sendo responsável por 15% de todas as mortes por câncer³. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou, para o ano de 2006, 48.930 novos casos da doença, sendo o Rio Grande do Sul o segundo estado em número de casos, com aproximadamente 4.960 casos incidentes⁴. Infelizmente, em nosso País o diagnóstico muitas vezes é feito em estágios avançados da doença, principalmente em relação ao tamanho do tumor⁵.

Em 1982, Haybittle *et al.* publicaram um estudo de análise retrospectiva sobre a aplicação de um índice prognóstico em pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da cidade de Nottingham e no Instituto Tenovus de Cardiff, Reino Unido. Após análise multivariável, para avaliar associação de fatores prognósticos com recidiva e morte, somente *status* axilar, tamanho do tumor e grau histológico mantiveram efeito independente. Com isso propuseram a construção de um índice prognóstico usando somente estes três fatores, que foi denominado índice prognóstico de Nottingham (IPN)⁶.

Em estudos prospectivos posteriores, o mesmo grupo de pesquisadores confirmou os achados anteriores⁷.

O objetivo de nosso estudo foi aplicar o IPN e avaliar a sua associação com a recidiva da doença. Além disso, conhecer as características da população de pacientes com câncer de mama tratadas em um hospital público terciário.

Método

Foi realizado um estudo de coorte histórico que incluiu as pacientes com câncer de mama invasor a partir do diagnóstico anatomopatológico. A amostra deste estudo foi extraída do ambulatório de mastologia do Hospital Femina, Grupo Hospitalar Conceição, Ministério da Saúde, Porto Alegre, RS. Todas as pacientes foram encaminhadas da rede básica de assistência em saúde, da emergência ou de ambulatórios de ginecologia deste hospital. Para o cálculo amostral, foi considerada a distribuição das pacientes com recidiva nas três categorias do IPN, com base no estudo de Galea *et al.*⁸,

obtendo-se uma amostra mínima de 96 pacientes (PEPI 4.0 PM Gahlinger & JH Abramson 1993-2001).

De setembro de 1997 a dezembro de 2000 foram atendidas 696 mulheres portadoras de câncer de mama invasor. Destas, 231 pacientes consultaram em dois ambulatórios que participaram do estudo. Foram selecionadas apenas as pacientes virgens de tratamento, e com isso 107 (46,3%) foram excluídas por causa da realização de quimioterapia neo-adjuvante, constituindo uma amostra de 124 pacientes. Não foram localizadas 8 mulheres, resultando em 6,4% de perdas. Portanto, o estudo foi realizado com 116 pacientes.

A partir de revisão de prontuários, foram avaliados os fatores: idade, cor, tipo histológico, tamanho tumoral, grau histológico, *status* axilar, receptores de estrogênio e recidiva da doença. Para a detecção da recidiva, foram utilizados os exames anatomopatológicos, citológicos ou método diagnóstico de imagem – ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Foi aplicado o IPN nesta população, e verificada a sua possível associação com recidiva. Este índice é calculado pela fórmula:

$$\text{IPN} = 0,2 \times \text{tamanho do tumor (cm)} \\ + \text{status axilar (1 a 3)} + \text{grau histológico (1 a 3)}$$

O *status* axilar foi considerado 1, 2 ou 3 quando os linfonodos foram negativos, menos da metade dos linfonodos ressecados foram positivos e mais da metade dos linfonodos ressecados foram positivos, respectivamente.

O grau histológico recebeu pontuação 1, 2 ou 3, quando o tumor foi bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) e indiferenciado (G3), respectivamente.

Foi calculada a medida de associação (RR) entre os fatores prognósticos em estudo e o evento recidiva tumoral, com significância estatística determinada por meio do teste qui-quadrado com correção de Yates, com seus intervalos de confiança de 95%.

Posteriormente, foi realizada análise de sobrevivência utilizando a curva de Kaplan-Meier para estimar o tempo para recidiva da doença e a possível diferença entre as categorias do IPN com o teste de Log Rank. Para a análise dos dados, foi utilizado o programa SPSS versão 12.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição.

Resultados

Das 116 pacientes incluídas no estudo, 50 (43,1%) foram procedentes de Porto Alegre, 38 (32,8%) do anel metropolitano

e 26 (22,4%) do interior do estado do Rio Grande do Sul. A idade variou de 23 a 82 anos, com média e desvio-padrão de $52,4 \pm 12,9$ anos. Houve predomínio da raça branca em 112 pacientes (96,6%).

A mastectomia radical modificada foi realizada em 80 pacientes (69,0%), seguida de setorectomia com linfadenectomia axilar em 36 casos (31,0%). Realizaram quimioterapia 65 pacientes (56,0%) e o esquema mais usado foi 5-fluoracil associado com adriamicina e ciclofosfamida (FAC). A radioterapia foi realizada em 78 mulheres (67,2%) e a hormonioterapia em 69 (59,5%) casos.

Em 108 pacientes (93,1%) o tipo histológico do tumor foi carcinoma ductal invasor sem outra especificação, e em 58 pacientes (50%) foi grau histológico 2, seguidas por 35 (30,2%) com grau 3 e apenas 23 (19,8%) com grau 1.

O tamanho do tumor variou de 0,9 cm a 10 cm, com média e desvio-padrão de $3,1 \pm 1,8$ cm. Porém, somente 29 pacientes (25%) tinham tumores menores que 2 cm.

Apenas 54 pacientes (46,6%) tinham linfonodos axilares negativos, enquanto 21 pacientes (18,1%) tinham mais do que a metade dos linfonodos ressecados comprometidos por metástases.

Com a aplicação do IPN no momento da cirurgia, foram identificados 26 casos (22,4%) com IPN bom, 58 casos (50%) com IPN moderado e 32 casos (27,6%) com IPN pobre.

A frequência e o risco de desenvolver recidiva conforme as três categorias do IPN, entre as pacientes estudadas, estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Avaliação de associação entre as categorias de IPN e recidiva de câncer de mama (n = 116).

IPN	n	f (%)	RR	IC 95%	p
Pobre (> 5,4)	32	24 (75,0)	9,75	2,54-37,48	< 0,0001
Moderado (> 3,4 a 5,4)	58	23 (39,7)	5,16	1,31-20,26	0,006
Bom* (≤ 3,4)	26	2 (7,7)	–	–	–

*Categoria de referência.

Somente 11 pacientes (9,5%) tinham idade abaixo de 35 anos e destas 63,6% tinham IPN de pobre prognóstico.

O receptor de estrogênio foi positivo em 69 pacientes (59,5%), e neste grupo a recidiva ocorreu somente em 16 mulheres (23,2%).

Quanto à evolução clínica da doença, 49 pacientes (42,2%) desenvolveram a recidiva, com mediana de tempo entre o tratamento cirúrgico e o aparecimento de recidiva de 24 meses. Os locais metastáticos mais frequentes foram os ossos com frequência de 9 casos (7,8%), seguido por pulmão ou pleura com 8 casos (6,9%), e tanto fígado quanto sítio cirúrgico com 7 casos (6,0%). Mais de um local de recidiva foi identificado em 14 pacientes (12,1%).

A evolução para óbito em cinco anos ocorreu em 43 pacientes (37,1%). O Gráfico 1 demonstra a mediana de tempo para o aparecimento de recidiva em relação às categorias do IPN. Para as pacientes com IPN pobre, a mediana de aparecimento da recidiva foi de 19 meses (IC95%: 10-28 meses). Enquanto nas pacientes com IPN moderado a mediana foi de 35 meses (IC95%: 29-41 meses) ($p = 0,0059$). A análise ficou prejudicada na categoria de IPN de bom prognóstico em virtude do pequeno número de pacientes que apresentaram recidiva neste subgrupo.

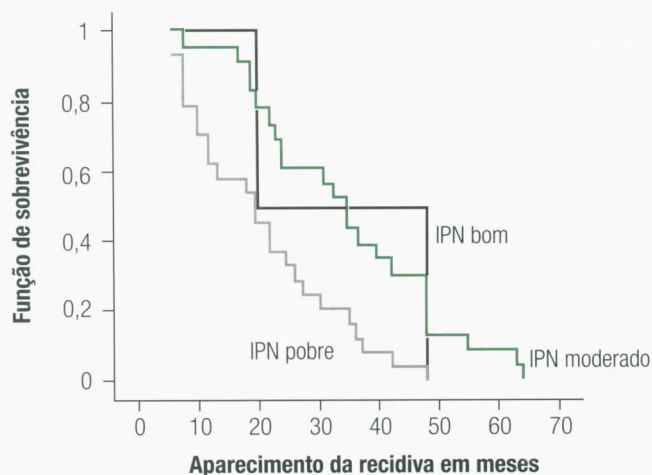


Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier para avaliar o tempo de aparecimento da recidiva de acordo com as categorias do IPN.

Discussão

Nos países desenvolvidos, como consequência de programas de *screening* mamográfico bem elaborados e executados, as estatísticas apontam para diminuição da mortalidade por câncer de mama. Esta diminuição da mortalidade varia de 15% a 22% dependendo da faixa etária rastreada⁹. Além disso, houve grande número de pesquisas de novos fatores prognósticos e a tendência para a diminuição no porte e na agressividade do procedimento cirúrgico¹⁰. Nos anos 1980 já havia sido bem estabelecida a diminuição de radicalidade cirúrgica em relação à mama, porém continuávamos radicais em relação à axila¹¹. Após a publicação de vários estudos sobre a biópsia do linfonodo sentinela e sua efetividade, houve contribuição considerável para a diminuição da agressividade da cirurgia também na axila¹².

Infelizmente, a realidade na maioria dos ambulatórios de serviços públicos de saúde do Brasil é muito diferente. Em um estudo realizado na Bahia, Ramos Filho *et al.* encontraram risco de recidiva de 3,08 para pacientes em que os tumores eram classificados em grau 3 e risco de 1,75 para tumores maiores de 5 cm de diâmetro, concluindo serem estes os dois fatores de risco mais relevantes¹³.

Melo e Silva, Saddi e Momotuk encontraram em sua casuística, em Goiânia, 72% de tumores maiores do que 3 cm¹⁴. Em 2002, Abreu e Koifman relataram que 61,1% das pacientes do Hospital do Câncer I do Inca apresentaram-se no diagnóstico em estádios III e IV⁵. Estes resultados estão de acordo com os achados do nosso estudo, em que a média do tamanho do tumor foi 3,1 ± 1,8 cm, visto que em 75% das pacientes os tumores já haviam atingido mais do que 2 cm.

Com isso parece que no estágio atual de evolução de nossos diagnósticos, a minoria dos casos poderia beneficiar-se destas novas abordagens cirúrgicas recomendadas para casos iniciais da doença. De acordo com a nossa realidade, os fatores prognósticos clínico-patológicos, como tamanho do tumor, grau histológico e *status* axilar associados à dosagem de receptores hormonais, ainda são usados na maioria dos casos para estabelecer prognóstico e instituir a terapia adjuvante.

Avaliando 80 casos novos de câncer de mama da faculdade de medicina de Jundiaí-SP, Maia *et al.* avaliaram o tempo decorrido entre a primeira consulta na unidade básica de saúde e o tratamento cirúrgico, encontrando média de 270 dias¹⁵.

Outro achado que aponta na direção do diagnóstico tardio é que em 50% das pacientes que apresentaram recidiva, o tempo decorrido entre o tratamento cirúrgico e o aparecimento dela foi de apenas 24 meses.

Ressaltando-se que da amostra inicial das pacientes atendidas foram excluídos 107 casos por terem realizado quimioterapia neo-adjuvante e sabendo-se que a principal indicação desta modalidade de tratamento foi para tumores localmente avançados (T3 e T4), reforça-se, ainda mais, o achado de estabelecimento tardio do diagnóstico.

Um estudo desenvolvido na Finlândia, com acompanhamento de 20 anos, comparou populações de mulheres com e sem rastreamento mamográfico, e demonstrou que na população rastreada houve diagnósticos de tumores menores, resultando na diminuição de 24% na mortalidade em comparação com o grupo não rastreado¹⁶.

A aplicação do IPN em nossa população mostrou que somente 22,4% das pacientes tinham índices menores do que 3,4 (bom prognóstico), e, destas, apenas 7,7% apresentaram recidiva. Em 2005, Okugawa *et al.* aplicaram o IPN numa população de 311 pacientes japonesas, encontrando resultados semelhantes ao grupo de Nottingham e, além disso, definindo um subgrupo de excelente prognóstico com índice ≤ 2,4. Para este subgrupo de muito baixo risco para recidiva sugeriram que não haveria necessidade de amostragem de linfonodos axilares nem a realização de terapia sistêmica adjuvante¹⁷.

O nosso estudo obteve resultados semelhantes ao estudo de Gálea *et al.*, em relação às pacientes com IPN bom e

pobre⁸. No subgrupo de pacientes com IPN pobre identificamos risco de recidiva da doença de 9,75.

O grande problema concentra-se no subgrupo de IPN moderado, no qual são classificadas em torno da metade das pacientes. Nestas, ocorreu 39,7% de recidivas, havendo neste subgrupo a necessidade de se agregar outros fatores prognósticos para melhor estabelecer a associação com bom ou mau prognóstico, pois em nosso estudo este subgrupo também apresentou risco alto de recidiva de 5,16. Na Universidade de Bari, D'Eredita *et al.* conseguiram reproduzir os resultados do grupo de Nottingham, acompanhando 402 pacientes por 192 meses. Porém, tiveram melhor sobrevivência no subgrupo de IPN moderado e atribuíram seus resultados à realização de terapia sistêmica adjuvante e/ou tamoxifen para todas as pacientes de moderado IPN¹⁸.

Existem muitos fatores prognósticos em estudo para câncer. Porém, segundo McShane *et al.* devemos ter muita cautela na sua aplicação clínica em razão de a maioria destes estudos estar comprometida por problemas metodológicos relativos à análise estatística e principalmente às suas interpretações. Com isso, torna-se difícil a realização de estudos de metanálise e a generalização de seus resultados¹⁹.

Estudos da avaliação genética dos tumores de mama parecem promissores e procuram estabelecer assinatura genética para cada tipo de tumor, bem como sua correlação com prognóstico. Wang *et al.*, no *Erasmus Medical Center* de Rotterdam, estudando 115 tumores e seu perfil genético, encontraram alta sensibilidade para predizer subgrupos de bom e mau prognósticos, mesmo em pacientes com tumores muito pequenos, estando estas na pré ou na pós-menopausa²⁰. Talvez a instituição de políticas públicas de saúde no sentido de proporcionar diagnósticos mais precoces, somadas aos avanços da terapia sistêmica adjuvante, genética e biologia molecular, possam modificar o atual quadro que é considerado problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.

Referências

1. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22:207-19.
2. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos em câncer de mama feminina. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(1):113-31.
3. Veronese U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
4. Okugawa H, Yamamoto D, Uemura Y, Sakaida N, Yamada M, Tanaka K, et al. Prognostic factors in breast cancer: the value of the Nottingham prognostic index for patients treated in a single institution. *Surg Today.* 2005;35:907-11.

5. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982;45:361-6.
6. Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no instituto nacional do câncer. Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(5):1232-9.
7. Joslyn AS, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91:11-8.
8. Hansen NM, Ye X, Grube BJ, Giuliano AE. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer. *Arch Surg*. 2004;139(6):634-40.
9. D'Eredita G, Giardina C, Marttollotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham prognostic index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer*. 2001;37:591-6.
10. Prado CBP. Da cirurgia de Halsted à biópsia do linfonodo sentinela. *Rev Ginecol Obstet*. 2004;15(4):245-8.
11. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005;365:671-9.
12. Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the seventh international conference, St Gallen, february 2001. *Oncologist*. 2001;6:376-85.
13. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in a primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1987;56:489-92.
14. Melo e Silva D, Saddi VA, Momotuk EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(1):39-48.
15. Maia EMC, Maia LB, Valente FM, Machado RB, Borges JBR. Tempo decorrido entre a primeira consulta e o tratamento definitivo nos casos de câncer de mama no sistema de saúde público da cidade de Jundiaí. *Rev Bras Mastol*. 2006;1:23-6.
16. Paajanen H, Kyhala L, Varjo R, Rantala S. Effect of screening mammography on the surgery of breast cancer in Finland: a population-based analysis during the years 1985-2004. *Am Surg*. 2006;72(2):167-71.
17. Harris R. Effectiveness: the next question for breast cancer screening. *J Natl Cancer Instit*. 2005;97:1021-3.
18. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: What are we missing? *J Natl Cancer Instit*. 2005;97(14):1023-5.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2006; [acesso em 2006 sep 15]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/>.
20. Ramos Filho AOA, Castro TWN, Rego MAV, Alves FO, Almeida LC, Souza MV, et al. Fatores preditivos de recidiva do carcinoma mamário axila-negativo. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(4):499-503.

Hemangiopericitoma da mama

Hemangiopericytoma of the breast

Mariana Ortega Perez¹, Ebe Christie de Oliveira², Karina Vitta Peccini³, Vanderlei Segatelli⁴

¹Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica (PUC) Sorocaba, SP.

²Médica Patologista de Sorocaba, SP.

³Médica Ginecologista e Mastologista de Sorocaba, SP.

⁴Professor do Departamento de Morfologia e Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da PUC Sorocaba, SP.

Departamento de Morfologia e Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da PUC Sorocaba, SP.

Correspondência para: Vanderlei Segatelli. Rua Humaitá, 140, apartamento 72, Vergueiro,

18035-310 Sorocaba, SP, e-mail: v.segate@terra.com.br

Recebido em: 03/10/2007. Aceito após modificações em: 29/4/2008

Palavras-chaves

Hemangiopericitoma; Mama.

Keywords

Hemangiopericytoma; Breast.

RESUMO

Hemangiopericitoma é uma incomum neoplasia mesenquimal, ricamente vascularizada, composta por células indiferenciadas, descrita em várias localizações do corpo humano e raramente na mama. Na maioria dos casos, possui comportamento biológico benigno. Relata-se um caso de hemangiopericitoma de mama feminina, enfatizando aspectos clínicos e anatomopatológicos típicos desta neoplasia.

ABSTRACT

Hemangiopericytoma is an uncommon richly vascular mesenchymal neoplasm, composed of undifferentiated cells that has been described in various sites of the human body, but only rarely in the breast. The majority of cases has a benign biological behavior. We report one case of hemangiopericytoma of female breast emphasizing typical clinical and anatomopathological features of this neoplasm.

Introdução

O hemangiopericitoma é uma neoplasia mesenquimal descrita originalmente em 1942 por Stout e Murray¹ que ocorre em várias localizações do corpo humano, principalmente nos membros inferiores e região pélvica, mas especialmente rara na mama². A maioria dos casos acomete mulheres com faixa etária entre 20 e 50 anos, contudo, há relatos em crianças e homens. Trata-se de uma neoplasia composta por células indiferenciadas, postuladas inicialmente como pericitos, células definidas pela primeira vez por Zimmermann, em 1923³. Os pericitos são células de origem mesenquimal com núcleos alongados e longos prolongamentos citoplasmáticos que envolvem parcialmente as células endoteliais e que podem dar origem a outras células mesenquimais. O hemangiopericitoma da mama apresenta, na maioria dos casos, comportamento biológico benigno.

Apresentação do caso

Paciente feminina, 30 anos, referindo nodulação palpável e indolor na mama esquerda há seis anos, que surgiu após amamentação do segundo filho. Ao exame físico, observou-se nódulo palpável, sólido e móvel, no quadrante ínfero-externo da mama esquerda. O exame ultrassonográfico sugeriu lesão cística. A mamografia evidenciou lesão nodular bem delimitada (Figuras 1 e 2). Foi realizada punção aspirativa por agulha fina que demonstrou material predominantemente composto por sangue, sugerindo lesão altamente vascularizada.

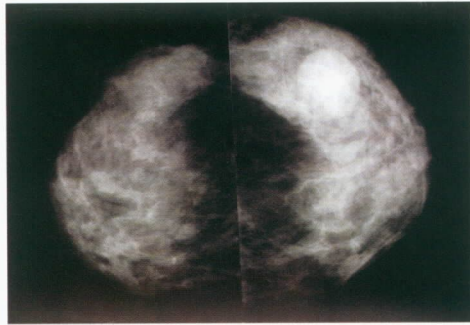


Figura 1. Mamografia: incidência craniocaudal.

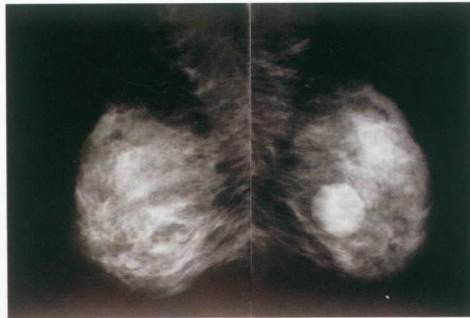


Figura 2. Mamografia: incidência médio-lateral-obliqua-esquerda.

Realizou-se a exérese cirúrgica completa da neoplasia. No exame anatomopatológico, observou-se à macroscopia neoplasia bem delimitada, medindo 6,5 × 4,0 × 3,0 cm, com superfície externa discretamente lobulada, demonstrando aos cortes tecido firme e acastanhado, com pequenas áreas de hemorragia (Figura 3). Microscopicamente, os cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina demonstraram neoplasia composta por células com núcleos ovais ou fusiformes e citoplasma indistinto, distribuídas em torno de vasos sanguíneos irregulares e ramificados (Figuras 4 e 5), por vezes com padrão clássico em chifre de veado (*stag-horn*), além de figuras mitóticas raras e esparsas, com índice de duas mitoses por 50 campos de grande aumento.



Figura 3. Macroscopia: neoplasia bem delimitada, com superfície acastanhada e apresentando pequenos focos hemorrágicos.

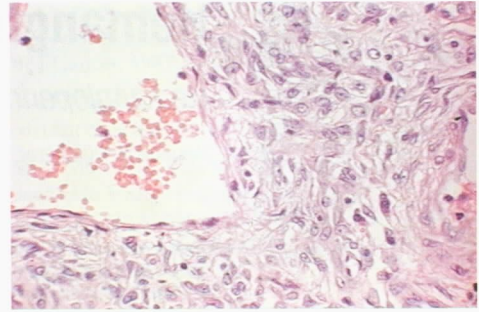


Figura 4. Células neoplásicas com núcleos ovais ou alongados e citoplasmas indistintos (H&E 400x).

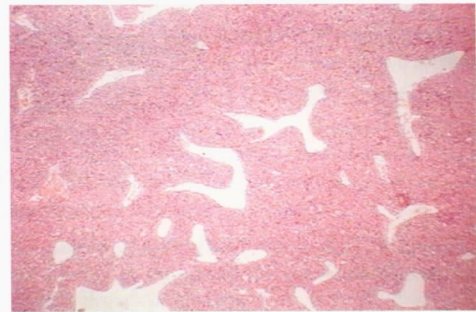


Figura 5. Vasos sanguíneos ramificados com padrão stag-horn (H&E 40x).

O estudo imunoistoquímico demonstrou nas células neoplásicas positividade para vimentina, expressão focal de colágeno tipo IV e negatividade para actina muscular (HHF-35), CD34 (QBEND 10), pancitoceratinas (AE1/AE3), desmina (D33) e proteína S-100 (policlonal).

Atualmente, um ano e quatro meses depois do diagnóstico e tratamento cirúrgico, a paciente apresenta bom estado geral e sem sinais de recorrência da neoplasia.

Comentários

O hemangiopericitoma é uma neoplasia mesenquimal composta por proliferação de células indiferenciadas, que estão intimamente associadas a importante componente vascular com padrão de crescimento peculiar, em que os vasos sanguíneos apresentam-se ramificados e tortuosos, alguns lembrando aspecto de chifre de veado (*stag-horn*)^{4,5}.

Desde o primeiro relato de hemangiopericitoma em 1942, por Stout e Murray, esta neoplasia causa controvérsias na literatura quanto a sua definição e dificuldades diagnósticas. Tais dificuldades decorrem, principalmente, da indiferenciação das células do hemangioperitoma na microscopia óptica. Além disso, muitas outras neoplasias podem apresentar áreas focais com padrões vasculares *hemangiopericitoma-like*, como o tumor fibroso solitário e alguns sarcomas⁴.

Estudos imunoistoquímicos e ultra-estruturais auxiliam no diagnóstico diferencial com outras neoplasias mesenquimais. As células indiferenciadas do hemangiopericitoma expressam positividade para vimentina e demonstram negatividade para marcadores endoteliais encontrados nas neoplasias vasculares, como CD31 e fator VIII. Também demonstram negatividade para marcadores epiteliais como citoceratinas. Raramente expressam positividade focal para marcadores musculares e alguns casos de hemangiopericitoma podem demonstrar positividade para CD34. Alguns estudos moleculares demonstraram rearranjos envolvendo braço longo do cromossomo 12 no hemangiopericitoma, entretanto, ainda não foram demonstradas alterações genéticas específicas⁶.

Na mama, o hemangiopericitoma apresenta usualmente características clínicas e radiológicas semelhantes às aquelas observadas neste relato. Embora benigno, na maioria das vezes, há raros relatos na literatura com comportamento biológico agressivo⁷. Tal comportamento clínico correlaciona-se com alguns achados morfológicos, como alta celularidade, índices mitóticos elevados e áreas de necrose⁴.

Freqüentemente, o tratamento em todos os casos de hemangiopericitoma é a exérese completa da neoplasia. A mastectomia pode ser necessária nos casos de tumores

grandes. Ainda não há consenso na literatura sobre tratamentos adjuvantes nos casos de tumores agressivos. Como o hemangiopericitoma pode apresentar comportamento biológico incerto, é aconselhável acompanhamento clínico a longo prazo.

Referências

1. Stout AP, Murray MR. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmerman's pericytes. *Ann Surg.* 1942;116:26-33.
2. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: Tavassoli FA, Devilee P, editores. *World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon: IARC Press; 2000. p. 194-5.
3. Zimmermann KW. Der feinere bau der blutcapillaren. *Z Anat Entwickl Lungsgesch.* 1923;68:29-109.
4. Enzinger FM, Smith BH. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum Pathol.* 1976;7(1):61-82.
5. Tavassoli FA, Weiss S. Hemangiopericytoma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 1981;5(8):745-52.
6. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. In: Weiss SW, Goldblum JR. *Perivascular tumors.* St. Louis: Mosby. 2001; 985-1035.
7. Kanasawa N, Ono A, Nitou G, Ueno E, Fujiwara M, Kamma H, et al. Primary malignant hemangiopericytoma of the breast: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(9):939-44.

Aspectos mamográficos e ultra-sonográficos da leucemia linfóide aguda na mama masculina

Mammography and ultrasound in a case of acute lymphoblastic leukemia in the male breast

Orlando José de Almeida¹, Beatriz Alvares¹, Emílio Marussi², Maria Antonieta Mata¹, Ana Cláudia Vaz Tostes Lima¹

Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (Caism/Unicamp)

1 Seção de Radiologia do Caism/Unicamp

2 Seção de Ultra-sonografia do Caism/Unicamp

Endereço para correspondência: Orlando José de Almeida. Rua Barão Geraldo de Rezende, 282/74.

Vila Itapura, 13020-440, Campinas, SP, e-mail: orlandodealmeida@terra.com.br

Recebido em: 24/4/2008. Aceito após modificações em: 11/5/2008

Palavras-chaves

Leucemia linfóide;
Neoplasias da mama masculina; Mamografia; Ultra-sonografia.

Keywords

Acute lymphoblastic leukemia;
Breast neoplasms, Male;
Mammography; Ultrasound.

Resumo

A neoplasia mamária no homem é um evento pouco freqüente, quanto mais em paciente jovem. Quando essa neoplasia é do tipo leucemia linfóide aguda torna-se uma situação rara. Dessa forma, o diagnóstico apropriado com métodos de imagem, como mamografia e ultra-sonografia, além da biópsia com agulha e do estudo imunoistoquímico, auxiliam na indicação da terapêutica sistêmica.

Abstract

The male breast localization of an acute lymphoblastic leukemia is a rare event. The use of mammography, ultrasound and fine needle or core biopsy could help in this diagnosis. The immunohistochemistry complete an orientation for the systemic treatment.

Introdução

A leucemia linfóide aguda é uma neoplasia pouco freqüente em pacientes adultos. Em 2006, ocorreram 5.330 casos novos de leucemia no sexo masculino em nosso país, e 20% das leucemias linfóides agudas apareceram em adultos¹. A apresentação da leucemia na mama masculina é um evento extremamente raro, com poucos relatos²⁻⁴.

A ocorrência de metástases de outros sítios na mama pode ser de difícil diagnóstico diferencial, sendo fundamental a correlação com a história clínica e os antecedentes do paciente⁵⁻⁷. Os métodos de diagnóstico por imagem, como a mamografia e a ultra-sonografia, podem auxiliar no diagnóstico diferencial de massas palpáveis na mama masculina^{8,9}.

O objetivo deste relato é apresentar um caso de leucemia linfóide aguda que se manifestou em mama masculina e enfatizar os aspectos da importância da mamografia e da ultra-sonografia em seu diagnóstico diferencial.

Relato do caso

Paciente LAM, sexo masculino, 24 anos, com antecedente pessoal de leucemia linfóide aguda tratada com quimioterapia há quatro anos e em remissão clínica completa. Queixa de aumento no volume da mama esquerda há dois meses.

Ao exame físico, apresentava nódulo palpável retroareolar medindo 4 cm, móvel, indolor, com consistência fibroelástica, sem sinais inflamatórios associados. Axilas sem alterações na palpação.

Submetido à ultra-sonografia mamária e mamografia, que mostraram: nódulo sólido retroareolar na mama esquerda, hipocóide, heterogêneo, lobulado, parcialmente circunscrito, medindo 3,2 x 2 cm. Diagnóstico correlato: BIRADS 4B.

Realizada biópsia de fragmento da mama esquerda, guiada por ultra-sonografia, com o resultado histológico de infiltração por leucemia linfóide aguda. O material da biópsia foi enviado para estudo imunoistoquímico, com os seguintes resultados: CD20 negativo, CD3 positivo em pequenos linfócitos, lisozima positiva, MPX positivo, TdT positivo na maioria das células, CD68 positivo, AE1 e AE3 negativos.

Com o diagnóstico de recidiva da doença, o paciente retornou para novo tratamento quimioterápico por quatro meses, com posterior reavaliação clínica. Realizada nova avaliação com mamografia e ultra-sonografia, que mostraram nódulo sólido retroareolar na mama esquerda, hipocóide, lobulado, parcialmente circunscrito, medindo 1,7 x 0,9 cm. A regressão tumoral na mama após os ciclos de quimioterapia foi de cerca de 50%, como demonstrado na avaliação das mamografias da mama esquerda pré e pós-tratamentos, nas incidências craniocaudal e médio-lateral oblíqua (Figuras 1 e 2).

O paciente foi novamente encaminhado para a continuação da quimioterapia em razão da resposta satisfatória. Depois de um novo ciclo, evoluiu com septicemia por Gram negativos e choque séptico, com parada cardiorrespiratória e óbito.

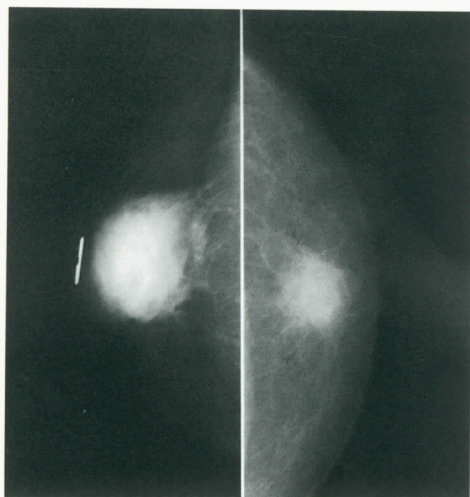


Figura 1. Mamografias da mama esquerda em incidência crânio-caudal pré e pós-QT.

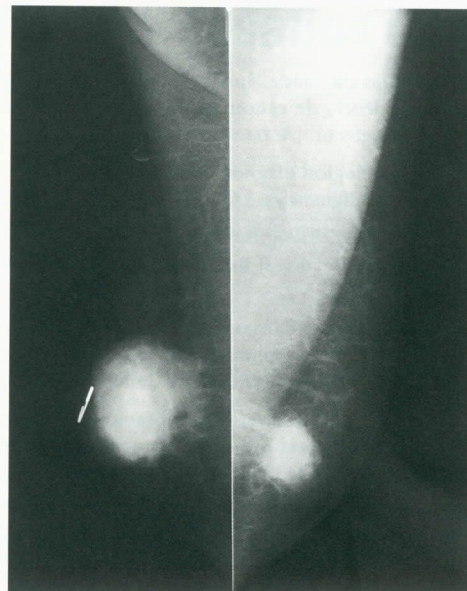


Figura 2. Mamografias da mama esquerda em incidência médio-lateral oblíqua pré e pós-QT.

Discussão

A importância do diagnóstico de metástases de outros órgãos na mama está em demonstrar o retorno da doença primária e auxiliar na nova indicação do tratamento sistêmico.

Tratando-se de neoplasias hematológicas a ocorrência da apresentação na mama masculina é rara, tornando-se muitas vezes difícil seu diagnóstico. Para tal, utilizam-se os métodos de imagem, como as mamografia e ultra-sonografia, além de biópsias de agulha fina ou grossa¹⁰⁻¹². O estudo histológico proporciona, ainda, a possibilidade da realização do painel imunoistoquímico, que auxiliará na precisa indicação da quimioterapia.

Uma vez confirmada a recidiva da doença sistêmica na mama, estão indicados novos ciclos de tratamento. A monitorização da resposta do paciente aos quimioterápicos pode ser avaliada, de modo indireto, pela diminuição do volume tumoral na mama.

A recidiva da neoplasia hematológica na forma de massa tumoral na mama, tanto em homens quanto em mulheres, parece indicar doença metastática disseminada e mau prognóstico¹³⁻¹⁶.

Conclusão

A utilização da mamografia e da ultra-sonografia, associadas à biópsia de fragmento e ao estudo imunoistoquímico auxiliaram no esclarecimento diagnóstico e na nova indicação terapêutica na leucemia linfóide aguda com acometimento da mama masculina.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência de câncer no Brasil 2006. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. [Acesso em 20/jan/2008].
2. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol.* 2007;60(12):1333-41.
3. Chim CS, Shek TW, Liang R. Isolated relapse of acute lymphoblastic leukemia in the breast masquerading as gynecomastia. *Am J Med.* 2000;108(8):677-9.
4. Dahmouh L, Hijazi Y, Barnes E, Stetler-Stevenson M, Abati A. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a cytopathologic, immunocytochemical, and flow cytometric study. *Cancer.* 2002;96(2):110-6.
5. Chaignaud B, Hall TJ, Powers C, Subramony C, Scott-Conner CE. Diagnosis and natural history of extramammary tumors metastatic to the breast. *J Am Coll Surg.* 1995;180(3):381-2.
6. Smymiotis V, Theodosopoulos T, Marinis A, Goula K, Psychogios J, Kondi-Pafiti A. Metastatic disease in the breast from nonmammary neoplasms. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(5):547-50.
7. Noguera JJ, Martínez-Miravete P, Idoate F, Diaz L, Pina L, Zornoza G et al. Metastases to the breast: a review of 33 cases. *Australas Radiol.* 2007;51(2):133-8.
8. Loureiro P, Southern SO, Southern PJ, Pombo-de-Oliveira MS. Clinicopathological studies of a patient with adult T-cell leukemia and pseudogynecomasty. *Am J Hematol.* 2000;65(3):256-9.
9. Yang WT, Muttarak M, Ho LW. Nonmammary malignancies of the breast: ultrasound, CT, and MRI. *Semin Ultrasound CT MR.* 2000;21(5):375-94.
10. Domanski HA. Metastases to the breast from extramammary neoplasms. A report of six cases with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 1998;42(5):1304-6.
11. Singh NG, Kapila K, Dawar R, Verma K. Fine needle cytology diagnosis of lymphoproliferative disease of the breast. *Acta Cytol.* 2003;47(5):739-43.
12. Cox J, Lunt L, Mclean L. Haematological cancers in the breast and axilla: a drop in an ocean of breast malignancy. *Breast* 2005; 14(1):51-6.
13. Yeh CN, Lin CH, Chen MF. Clinical and ultrasonographic characteristics of breast metastases from extramammary malignancies. *Am Surg.* 2004;70(4):287-90.
14. Yumuk PF, Aydiner A, Topuz E, Cabioglu N, Dogan O. T-cell lymphoblastic lymphoma presenting with a breast mass. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(4):833-6.
15. Vakiani E, Savage DG, Pile-Spelman E, El-Tamer M, Singh IR, Murtv VS, et al. T-cell lymphoblastic lymphoma presenting as a bilateral multinodular breast masses: a case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 2005;80(3):216-22.
16. Ribeiro-Silva A, Mendes CF, Costa IS, de Moura HB, Tiezzi DG, Andrade JM. *Pol J Pathol.* 2006;57(3):161-5.

Mastectomia profilática – desafios éticos

Prophylactic mastectomy – ethical challenges

Régis Resende Paulinelli¹, Maria Alves Barbosa², Ruffo de Freitas Júnior¹

¹Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG).

²Faculdade de Enfermagem da UFG.

Correspondência para: Régis Resende Paulinelli. Rua 90, 1168, apto 304, S. Marista, 74180-015, Goiânia, GO, e-mail: rrpaulinelli@gmail.com

Recebido em: 17/9/2007. Aceito após modificações em: 14/4/2008

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Prevenção; Mastectomia
profilática; Ética.

Keywords

Breast cancer; Prevention;
Prophylactic
mastectomy; Ethics.

RESUMO

Após todos os esforços nas últimas décadas para diminuir a extensão do tratamento cirúrgico do câncer de mama, parece um contra-senso propor a retirada preventiva das mamas em mulheres saudáveis que apresentem risco aumentado para o desenvolvimento do câncer. Porém, a mastectomia profilática vem se tornando popular entre médicos e pacientes em decorrência de sua eficácia e das limitações das demais estratégias de prevenção primária e secundária do câncer de mama. Neste trabalho, comentamos os fatores de risco para o câncer de mama e as estratégias preventivas para as mulheres de alto risco. A seguir são enfatizados os diversos conflitos éticos envolvidos na opção pela mastectomia profilática.

ABSTRACT

After all the efforts in the last decades to reduce the aggressiveness of the surgical treatment of breast cancer, it seems contradictory proposing the whole breast extirpation in healthy women, that presents an increased risk to develop breast cancer. However, the prophylactic mastectomy is becoming popular among physicians and patients due to its efficacy and also the limitations of the other methods for primary and secondary prevention. In this paper we comment about the risk factors for breast cancer and the preventive strategies for high risk women. The ethical conflicts implicated in the options for prophylactic mastectomy are also emphasized.

Introdução

A mastectomia profilática, geralmente associada à reconstrução mamária, vem se tornando opção popular entre pacientes com câncer em uma das mamas e entre mulheres consideradas de alto risco para o desenvolvimento da doença^{1,2}. A mastectomia não afasta totalmente o risco do desenvolvimento de um câncer de mama, mas pode reduzi-lo em mais de 90%³.

A decisão de submeter-se a uma mastectomia, acompanhada ou não de uma reconstrução mamária, é sempre difícil. Há questões emocionais, físicas, médicas e mesmo financeiras a serem consideradas. Os benefícios relacionados ao aumento da sobrevivência e da qualidade de vida são questionáveis. Existe o risco de vários tipos de complicações: problemas cirúrgicos e anestésicos, risco de vida, prejuízos para a imagem corporal, problemas com a cicatrização, problemas com os retalhos ou com as próteses usadas na reconstrução, entre outros.

Em questões complexas e de difícil decisão, um outro elemento torna-se essencial: a ética. A mama tem outras importâncias para a mulher, além de ser uma mera parte do corpo. Não é preciso ter um fator de risco para ter um câncer de mama. Da mesma

forma, quem tem um risco maior não necessariamente terá a doença. Tratar o risco é a mesma coisa de tratar a doença? A paciente deveria saber que tem risco aumentado para o câncer de mama? Até que ponto uma previsão de alto risco pode trazer efeitos psicológicos desfavoráveis, discriminação e outros prejuízos?

O objetivo deste trabalho é subsidiar a discussão em torno da ética relacionada à mastectomia profilática. A discussão sobre esse assunto polêmico poderá facilitar a tomada de decisões, diante da possibilidade da cirurgia mamária preventiva pelos profissionais da saúde e pelos pacientes.

O risco do câncer de mama

O câncer de mama tem elevada incidência e qualquer mulher pode ser acometida. No Brasil, a estimativa para 2006 foi de 52 casos para cada 100 mil mulheres⁴. Nos Estados Unidos, a incidência é duas vezes maior e estima-se que uma em cada oito mulheres terá um câncer de mama até os 85 anos de idade⁵. São vários os fatores que aumentam esse risco, os mais conhecidos são: idade, histórico familiar, alterações genéticas (principalmente alterações no BRCA1 e BRCA2), fatores hormonais (idade tardia do primeiro filho, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, uso de terapia hormonal), alterações histológicas marcadoras de risco (hiperplasia ductal e lobular atípica, carcinoma lobular *in situ*), câncer de mama ou ovário prévio, alcoolismo, obesidade, ingestão rica em gorduras e pobre em fibras, sedentarismo. A Tabela 1 traz o risco relativo dos fatores de risco mais estabelecidos. O câncer hereditário, ou seja, causado por alterações genéticas herdadas, corresponde a 10% dos casos de câncer de mama, mas trata-se de situação especialmente dramática em termos de risco. Estima-se que mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 tenham mais de 80% de chance de desenvolver câncer de mama durante sua vida e mais de 50% de chance de desenvolver câncer de ovário⁶.

Prevenção primária e secundária para o câncer de mama

Algumas medidas simples podem ter algum efeito em diminuir o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama (prevenção primária): evitar o consumo de álcool, não engravidar, manter uma atividade física regular, diminuir o consumo de gordura na dieta, ingerir fibras e evitar o uso de terapia hormonal na menopausa. Embora a eficácia dessas medidas seja discutível, podem ser adotadas por qualquer mulher, de maneira relativamente fácil⁸. Quanto à terapia hormonal, acredita-se que a recente queda na incidência de câncer de mama nos Estados Unidos esteja relacionada à brusca diminuição no uso dessas medicações, após a publicação de um grande estudo americano, conhecido como Women's Health

Tabela 1. Alguns dos fatores de risco mais estabelecidos para o câncer de mama.

Fator de risco	Aumento do risco relativo (RR)
Idade (≤ 50 anos/ > 50 anos)	6,5
Histórico familiar	
1º grau (mãe, irmã, filha)	1,4-13,6
2º grau (tia, avó, sobrinha)	1,5-1,8
Idade da menarca (< 12 anos/ ≥ 14 anos)	1,2-1,5
Idade da menopausa (> 55 anos/ < 55 anos)	1,5-2,0
Idade na época do primeiro filho vivo (> 30 anos/ < 20 anos)	1,3-2,2
Doenças benignas da mama	
Biópsia mamária (qualquer resultado)	1,5-1,8
Hiperplasia atípica	4,0-4,4
Terapia hormonal para a menopausa	1,0-1,5

Modificado de Armstrong et al., 2000⁷.

Initiative (WHI), relacionando a terapia hormonal ao câncer de mama, ao câncer de ovário, às doenças coronarianas e ao acidente vascular cerebral^{9,10}.

Ainda para a prevenção primária do câncer de mama, podem ser usadas medicações quimiopreventivas, como o tamoxifeno, o raloxifeno, os inibidores da aromatase, a aspirina e os anti-inflamatórios. A medicação mais conhecida e mais utilizada é o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, que tem um efeito hormonal antagonista na mama. O uso do tamoxifeno por cinco anos pode reduzir em torno de 30% a 50% do risco de câncer de mama, em mulheres de alto risco. Esse efeito protetor ocorre apenas para as mulheres que possam apresentar tumores com receptores hormonais positivos. Além disso, o tamoxifeno tem custo financeiro moderadamente elevado e pode apresentar efeitos colaterais, como o aumento do risco de fenômenos tromboembólicos, ganho de peso, aumento do risco de câncer de endométrio, fogachos, corrimento, dispareunia, câimbras, entre outros¹¹.

Em mulheres de alto risco, principalmente com alterações genéticas herdadas, incluindo as mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, a quimioprevenção pode ter eficácia reduzida, pois, nesses casos, o tumor frequentemente não apresenta os receptores hormonais¹².

Também fazem parte da prevenção primária as cirurgias profiláticas: mastectomia e ooforectomia. Esta segunda induz à menopausa precoce, podendo reduzir a chance de câncer de mama em aproximadamente 50% nas mulheres de alto risco. Além disso, mulheres com alterações no BRCA1 e BRCA2 têm risco elevado de desenvolver câncer de ovário e a cirurgia pode reduzir em 80% a 95% este risco¹³. Por outro lado, a castração profilática pode ter elevado

impacto na qualidade de vida das mulheres, por causa dos sintomas climatéricos e da perda da massa óssea¹³.

A prevenção secundária consiste da detecção precoce do câncer de mama, uma vez que o prognóstico do câncer de mama depende do estágio em que é detectado. Um carcinoma *in situ* tem chance de cura de até 98% em dez anos, enquanto um tumor avançado, com metástases, apresenta chance de cura em dez anos próxima de zero¹⁴. O diagnóstico da neoplasia mamária em estágio inicial tem também grande impacto na qualidade de vida das mulheres e pode evitar determinados tipos de tratamentos penosos para a mulher, como a quimioterapia¹⁵.

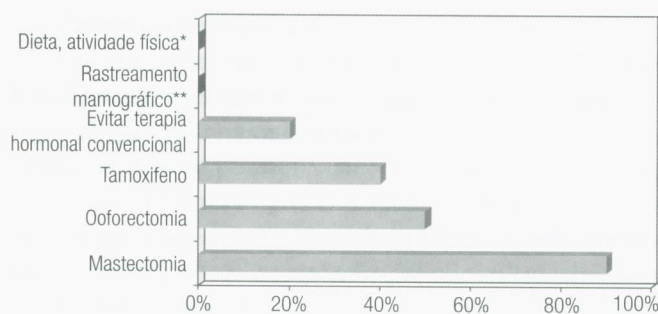
Apesar de existirem vários métodos diagnósticos para o câncer de mama, a mamografia continua sendo o único exame com comprovação estatística de redução da mortalidade por câncer de mama em mulheres assintomáticas, em torno de 25%¹⁶. O exame clínico é também importante, pois 20% dos tumores malignos palpáveis não são vistos à mamografia. A ultra-sonografia é geralmente reservada a mulheres com mamas densas ou com alterações à mamografia, ou ao exame físico, sendo um ótimo método complementar¹⁷.

A prevenção secundária em mulheres de alto risco é mais controversa. As mulheres com alterações genéticas costumam desenvolver tumores agressivos, de rápido crescimento, em idades precoces, em uma fase da vida em que as mamas são geralmente densas e a sensibilidade da mamografia é reduzida¹². Nesses casos, a ressonância nuclear magnética, apesar de o inconveniente do seu alto custo, apresenta melhor sensibilidade que a mamografia e que a ultra-sonografia¹⁸. Ainda assim, para as mulheres portadoras de mutações genéticas, mesmo a associação de todos os exames de imagem pode falhar. Em um estudo incluindo 491 mulheres com alterações genéticas de alto risco, foram detectados 20% de carcinomas de intervalo, ou seja, de tumores que cresceram rapidamente e tornaram-se palpáveis, antes de serem detectados pelos exames de imagem, mesmo associando-se a mamografia à ressonância magnética anualmente¹⁸.

A Figura 1 mostra o resumo das probabilidades de redução na incidência do câncer de mama com diferentes estratégias preventivas.

Questões médicas relacionadas à mastectomia profilática

À primeira vista, parece um contra-senso discutir a retirada completa das mamas em uma mulher clinicamente saudável, enquanto tantos esforços são realizados para reduzir a extensão da cirurgia em uma paciente com carcinoma mamário já instalado. Porém, em face da alta incidência do câncer de mama, das limitações da prevenção primária e secundária e da maior agressividade dos tumores em pacientes de alto risco, a mastectomia profilática vem ganhando adeptos entre médicos e pacientes.



* Há dúvida se a dieta e a atividade física podem reduzir a incidência do câncer de mama. ** O rastreamento mamográfico, embora não diminua a incidência do câncer de mama, pode reduzir 25% a mortalidade, em razão do diagnóstico precoce, além de aumentar a possibilidade de tratamentos menos agressivos.

Figura 1. Probabilidade estimada para a redução na incidência do câncer de mama, com diferentes estratégias preventivas^{1-3,8-11,16,18}.

A mastectomia profilática pode reduzir o risco de câncer de mama em mulheres de alto risco em mais de 90%². De qualquer forma, a retirada da mama não é completa. Junto à pele, uma pequena parte do tecido mamário permanece e pode ser o ponto inicial para o desenvolvimento do câncer de mama. Estima-se que 1% a 5% do tecido mamário persistam após uma mastectomia simples e que 5% a 10% do tecido mamário persistam após uma mastectomia subcutânea¹.

O benefício preventivo da mastectomia é diretamente proporcional ao risco. Para uma mulher com risco de 40% de desenvolver câncer de mama na sua vida (aproximadamente quatro vezes o da população em geral), calcula-se que o ganho médio de vida com a mastectomia profilática seria de quase três anos, ao passo que, para uma mulher com risco de 85% (por exemplo, uma portadora de mutação no gene BRCA1), o ganho seria de mais de cinco anos⁷.

O risco aumenta com a idade e a maioria das mulheres com câncer de mama desenvolve a doença após os 40 ou 50 anos. Entretanto, em mulheres com alterações genéticas, grande parte terá desenvolvido o câncer antes dos 40 anos. Nesse caso, valeria a pena realizar a mastectomia profilática, se for o caso, em mulheres mais jovens¹⁹.

Van Roosmalen *et al.* tentaram avaliar os benefícios das diferentes estratégias de prevenção para mulheres com alteração no BRCA1: mastectomia profilática, ooforectomia profilática e rastreamento. A estratégia mais eficaz foi a combinação da mastectomia e da ooforectomia profilática, antes dos 40 anos. Os autores encontraram ganho médio na expectativa de vida de 11,7 anos para uma mulher de 30 anos, que tinha mutação no BRCA1, quando submetida ao tratamento cirúrgico profilático²⁰.

Ao serem devidamente esclarecidas a respeito dos riscos, metade das mulheres com alterações genéticas de risco

para o câncer de mama opta pela mastectomia profilática, em vez da quimioprevenção ou do rastreamento¹.

Geralmente, a mastectomia profilática é realizada em conjunto com a reconstrução mamária. A reconstrução pode ser feita imediatamente, o que é preferível na maioria dos casos, ou pode ser realizada após alguns meses da cirurgia inicial. Existem diversas técnicas de reconstrução mamária: utilizando-se próteses de silicone, próteses de solução salina, próteses combinadas, expansores temporários, expansores definitivos e retalhos miocutâneos. A reconstrução mamária com prótese é geralmente preferível, por ser mais simples e mais segura. As reconstruções com retalhos miocutâneos costumam promover bons resultados, inclusive, mais naturais, mas à custa de um procedimento bem mais complexo e com maiores riscos, principalmente de necroses parciais do retalho. Mesmo a reconstrução com implantes apresenta riscos consideráveis: além dos riscos normais de qualquer cirurgia, a prótese pode romper ou apresentar contratura com o tempo, pode haver mudanças de posicionamento, perda da sensibilidade do mamilo e o resultado estético obtido pode ser diferente do esperado pela paciente²¹. Em um estudo com 269 mulheres submetidas à mastectomia profilática, acompanhadas por 7,4 anos em média, 80% submeteram-se à reconstrução mamária, sendo a maioria com próteses. Uma ou mais complicações aconteceram em 64% dos casos, sendo as mais comuns, a dor (35%), a infecção (17%) e a seroma (17%). Mulheres que não fizeram reconstrução tiveram menos complicações, em comparação às que fizeram reconstrução com prótese (*odds ratio* = 2,0) e às que fizeram reconstrução com retalhos miocutâneos (*odds ratio* = 2,4)²².

Uma metanálise, incluindo 13 estudos sobre a qualidade de vida após a mastectomia profilática, mostrou que a maioria das mulheres afirma estar satisfeita com a mastectomia e que há efeitos psicológicos positivos do procedimento, principalmente quanto à redução da ansiedade e do medo do desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, a maioria dos estudos indicou que aproximadamente a metade das mulheres sofreu efeitos negativos na auto-imagem, além de mudanças na sexualidade²³.

Discussão ética a respeito da mastectomia profilática

Nenhum outro órgão é tão relacionado ao mesmo tempo à feminilidade, à amamentação, à maternidade, à sexualidade, à sensualidade, à maturidade, à estética, à auto-imagem como a mama^{19,24}. Uma série de mitos e fantasias paira sobre o diagnóstico de câncer. Existem várias dúvidas a respeito das vantagens e desvantagens de diversas estratégias preventivas, para mulheres de alto risco. Em temas complexos assim, além de ampla discussão técnica, médica, é importante uma cuidadosa discussão ética. Ressaltamos a seguir alguns pontos.

Compreensão do risco

As mulheres tendem a não estimar bem seu risco individual de câncer de mama e a não entender a importância da idade como fator de risco. Quando se diz, por exemplo, que a pessoa tem um risco 40% na vida toda, tem-se a impressão de que isso acontecerá logo e inevitavelmente, embora o risco em cinco anos seja, por exemplo, de 2%. Muitos podem subestimar o risco do tratamento profilático ou ter fantasias a respeito do resultado estético. Além disso, algumas pessoas que viveram o drama do tratamento de um tumor avançado e de uma morte por câncer de mama podem ter a idéia errônea sobre o prognóstico real da doença e das possibilidades de cura. Daí a importância do aconselhamento de risco muito detalhado e continuado.

Em uma série de 86 indivíduos com diagnóstico ou com histórico familiar para câncer, o número de indivíduos que estimou corretamente seu risco cresceu de 35%, antes, para 82% após o aconselhamento de risco ($p < 0,001$). Um ano após, o número de estimativas corretas diminuiu significativamente para 51%. Antes do aconselhamento, a maioria dos participantes superestimou seu risco e apresentou níveis moderados ou altos de estresse emocional, que melhoraram após o aconselhamento²⁵.

Muitas outras questões permanecem em aberto. A idéia de risco aumentado, de certa forma, antecipa o terror da doença. E não é preciso ter um fator de risco para ter câncer de mama. Da mesma forma, quem tem risco maior não necessariamente terá a doença. Tratar o risco é a mesma coisa que tratar a doença? Pacientes de baixo risco também podem querer submeter-se à mastectomia? Quantas mulheres terão sido prejudicadas com a cirurgia profilática e quantas beneficiadas?

Complexidade do teste genético

A decisão em realizar um teste genético é complexa. Podem existir inúmeros genes relacionados ao risco do câncer de mama, que ainda nem são conhecidos. Os genes mais importantes são o BRCA1 e o BRCA2, localizados nos cromossomos 17 e 13, respectivamente. Existem várias mutações dentro desses genes que podem aumentar o risco do câncer de mama. As mutações podem variar muito para cada grupo étnico, racial ou geográfico²⁶.

Existem testes simplificados, mais baratos, direcionados para as mutações mais comuns, porém de eficácia questionável²⁶. O melhor é realizar o seqüenciamento completo do gene, que é um teste extremamente caro (mais de 5 mil dólares), no qual um laboratório referenciado envia o material genético para fora do país, para que possa ser analisado. No Brasil, o seqüenciamento genético para o câncer de mama é realizado apenas para fins de pesquisa, em poucos centros especializados²⁷.

Mesmo sobre o seqüenciamento completo, existem várias questões a ponderar. Em primeiro lugar, algumas mutações importantes podem não ser detectadas pelas tecnologias atuais. Em segundo lugar, nem todas as mutações comprometem o funcionamento do gene e, portanto, existe a possibilidade de a paciente ser erroneamente considerada de alto risco. Além disso, a penetrância do gene não é completa, ou seja, não serão todas as pacientes com alteração genética que desenvolverão a doença.

Se existe uma mutação na família e um dos membros não tem aquela mutação, o risco de câncer de mama naquele indivíduo passa a ser semelhante ao da população em geral. Por outro lado, se não é identificada nenhuma mutação em uma família com histórico familiar positivo para o câncer de mama, o risco dos membros da família não diminui com o resultado do teste genético negativo. Ou seja, o risco persiste elevado, mesmo com um seqüenciamento negativo²⁶.

A prevalência de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 na população em geral é pequena, 0,1%. Levando-se em consideração o elevado custo financeiro e a complexidade em compreender os resultados do teste genético, é preciso ter critérios para selecionar indivíduos que possam beneficiar-se dele. O Quadro 1 mostra algumas características pessoais relacionadas à maior probabilidade de alteração genética.

Quadro 1. Características pessoais relacionadas à maior probabilidade de mutação genética no BRCA1 e BRCA2²⁶.

Múltiplos casos familiares de câncer de mama ou ovário, principalmente quando ocorreram em mulheres jovens, abaixo dos 50 anos

Caso de câncer de mama e ovário na mesma mulher

Caso de câncer de mama bilateral

Caso de câncer de mama em homem (mais relacionado ao gene BRCA2)

Descendentes de judeus Ashkenazi

Existem ainda outras questões, envolvendo a ética, a serem pensadas a respeito do aconselhamento genético.

O que fazer com pessoas que teoricamente teriam indicação para a realização do teste genético, mas não o fazem por razões de disponibilidade do teste e por razões financeiras? Quem deveria arcar com esses custos?

A mulher deveria saber que tem risco aumentado para o câncer de mama? Por um lado, saber que apresenta o risco aumentado para o câncer de mama pode ser fundamental para uma estratégia preventiva mais eficaz, porém até que ponto isso pode trazer efeitos psicológicos desfavoráveis, como depressão, ansiedade e culpa? Essa pessoa terá acesso a um apoio psicológico especializado?

O teste genético pode provocar discriminação na relação com outras pessoas (amigos, parentes), com planos de saúde ou no emprego? É conhecido que uma pessoa com alteração genética nos genes BRCA1 e 2 pode passar a alteração a 50% de sua prole, pois a herança é autossômica dominante. O planejamento familiar para essa pessoa deve ser diferenciado? Em caso de gravidez, poderia ser permitido um teste genético do embrião?^{19,24}

No caso de uma pessoa com o teste genético alterado, o resultado deveria ser comunicado aos demais membros da família?

Menores que 18 anos poderiam submeter-se ao teste genético? Até que ponto isso poderia interferir na autonomia? Ou até que ponto teriam maturidade suficiente para compreender o significado do teste genético ou do risco?²⁸

A respeito dos planos de saúde, existe a possibilidade, no futuro, que exijam testes genéticos de pessoas com histórico familiar positiva com intuito de decidir quem pode ou não participar do seguro e quanto deverá pagar por ele. Existem também relatos de planos de saúde negarem a cirurgia profilática para um mulher com teste genético alterado, alegando doença preexistente²⁸.

Autonomia e relação médico-paciente

Entre os países ocidentais, geralmente prevalece o princípio da autonomia. O médico deve ser capaz de fornecer todas as informações relevantes à paciente, que com base em seu conhecimento e em seus valores próprios tomará a decisão relativa à estratégia preventiva²⁴.

Muitas pacientes delegam ao médico a responsabilidade pela decisão, dizendo: “se fosse o senhor, o que faria no meu lugar?” A decisão deste profissional é fundamentada no conhecimento e no raciocínio; a da paciente, na emoção e no medo. O paciente precisa receber do médico todas as informações a respeito de sua doença, juntamente com as diferentes e possíveis opções de tratamento, para poder tomar sua decisão de modo autônomo, com base também no saber, e não ter de ser convencido apenas porque o médico diz que aquilo é o melhor para ele²⁸.

Na tentativa de normatizar as indicações da mastectomia profilática, na França, surgiu uma lista de critérios a preencher antes da cirurgia, reduzindo a autonomia da paciente, o que foi apoiado por uns, mas bastante criticado por outros²⁴.

Dificuldade de avaliar o grau de satisfação

É difícil determinar a complexidade e a subjetividade dos fatores que determinam o grau de satisfação de um indivíduo com uma cirurgia que é profilática por natureza, mas, ao mesmo tempo, associada a significativo grau de mutilação e de distorção da imagem corporal. Apesar de a eficácia do procedimento, a amputação da mama, um órgão sadio,

com tanta importância psicológica, social e sexual, é uma decisão difícil e altamente individualizada. Há vários fatores subconscientes envolvidos nesse processo, como o medo, a preocupação, a ansiedade da paciente e do cônjuge, que dificilmente podem ser avaliados por meio, por exemplo, do preenchimento de um questionário. Aqui entra a necessidade de muita sensibilidade por parte da equipe de saúde envolvida na decisão e de uma abordagem multidisciplinar²⁹. A Figura 2 mostra uma paciente submetida à mastectomia profilática, que apesar de bom resultado estético, considera-se insatisfeita com o procedimento em virtude da diminuição da sensibilidade do mamilo.

Histórico pessoal de câncer de mama prévio

Quem teve câncer de mama prévio, além do risco de recidiva da doença, apresenta risco aumentado de desenvolver um segundo tumor primário. Além disso, pelos métodos diagnósticos atuais, podem existir outros focos do tumor que não sejam percebidos no momento do diagnóstico inicial. Uma mulher com diagnóstico de tumor mamário apresenta de duas a seis vezes mais risco de desenvolver tumor na mama contralateral, quando comparada a outra mulher da mesma idade. Calcula-se que a chance de desenvolver um segundo tumor contralateral seja de 0,5% a 1% ao ano³⁰. A história familiar de câncer de mama e a ocorrência de mutações genéticas são significativamente mais comuns em casos de carcinoma bilateral ou multicêntrico³⁰. Apesar de os avanços da cirurgia conservadora para o câncer de mama, algumas mulheres, em face do risco de desenvolver um segundo tumor primário, optam pela mastectomia profilática bilateral.

Existem particularidades próprias da mastectomia profilática em pacientes com carcinoma mamário prévio. É interessante observar que duas vezes mais mulheres nos

estádios II e III escolheram a mastectomia profilática contralateral, em comparação com os estádios 0 e I. Vários podem ser os motivos para esse fato. Algumas mutações específicas podem predispor a tumores mais agressivos e aquelas pacientes com tumores maiores optam pela cirurgia profilática não pelo tamanho do tumor, mas pelo histórico familiar ou por um teste genético alterado. Outro motivo pode ser: mulheres com o diagnóstico de tumor avançado podem perceber os exames de rastreamento como insuficientes, tornando a cirurgia profilática mais atrativa. Por último, há um mau entendimento do significado da mastectomia profilática. Algumas mulheres podem perceber esta intervenção como um desejo de aumentar a agressividade do tratamento, a fim de superar a agressividade do tumor, o que é um pensamento equivocado. Isso é um problema, porque pacientes com tumores maiores têm maior chance de recidiva e morte pela doença e são as que, teoricamente, menos se beneficiariam com a cirurgia profilática contralateral.

Consentimento informado: dificuldade de transformar informação em conhecimento

O termo de consentimento livre e esclarecido para a mastectomia profilática deve ser pensado com cuidado. Não é apenas uma questão de cálculo de risco, informação sobre o tipo da cirurgia a ser realizada, os resultados esperados, o tempo de internação e a probabilidade de complicações pós-operatórias. O grande desafio nesse caso é conseguir transformar informação em conhecimento, propiciando que o indivíduo tome a decisão de modo mais consciente. O consentimento e a decisão devem não apenas ser informados, mas também fundamentados em crenças reais e não em medos, mitos e expectativas irreais²⁴.

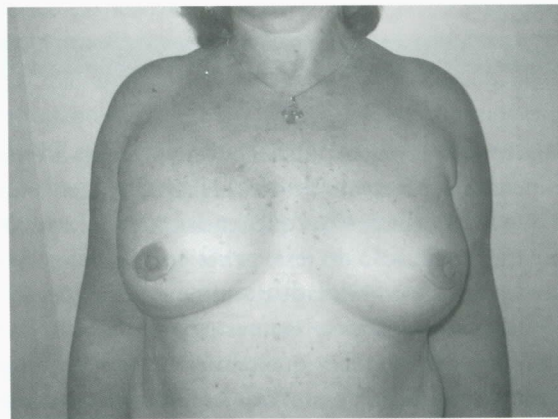
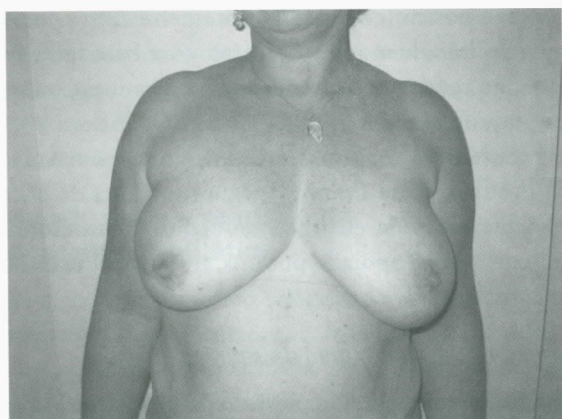


Figura 2. Fotos do pré-operatório (à esquerda) e do quarto mês do pós-operatório (à direita) de uma mulher de 47 anos, com tumores filóides e hiperplasia lobular atípica na mama direita, considerada de alto risco, que optou pela mastectomia profilática. Foi submetida à adenomastectomia subcutânea e à reconstrução mamária imediata com próteses de silicone anatômicas submusculares. Atualmente, considera-se satisfeita com o resultado estético, porém muito insatisfeita com a diminuição da sensibilidade na mama, queixando-se de prejuízo na esfera sexual.

Conclusão

Não foi nosso objetivo neste trabalho esgotar a discussão sobre os conflitos éticos relacionados à mastectomia profilática, mas estimular a discussão e a reflexão sobre um tema delicado, complexo e atual. Não existem respostas prontas para o que é ético ou não em todas as situações, nem uma fórmula mágica ou uma receita, para dizer quais pacientes deverão submeter-se à cirurgia preventiva. O que se espera é que uma possível decisão de retirar as mamas profilaticamente seja tomada pelas pacientes em conjunto com os profissionais de saúde, com base em fatos reais, livre de fantasias infundadas, permeada de bom senso, honestidade, sensibilidade e humanidade.

Espera-se também que muitos dos conflitos éticos atuais sejam resolvidos no futuro, com o surgimento de novas estratégias preventivas, mais eficazes e associadas a uma menor morbidade.

Referências

- Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2003;21:1675-81.
- Zakaria S, Degenim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2007;87:317-31.
- van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005;93:287-92.
- INCA. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005.
- Fay MP, Pfeiffer R, Cronin KA, LE C, Feuer EJ. Age-conditional probabilities of developing cancer. *Stat Med*. 2003;22:1837-48.
- Bordeleau LJ, Lipa JE, Neligan PC. Management of the BRCA mutation carrier or high-risk patient. *Clin Plast Surg*. 2007;34:15-27.
- Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2000;342:564-71.
- Chlebowski R. Lifestyle change including dietary fat reduction and breast cancer outcome. *J Nutr*. 2007;137:233S-35.
- Gerend MA, Aiken LS, Erchull MJ, Lapin A. Women's use of hormone therapy before and after the women's health initiative: a psychosocial model of stability and change. *Prev Med*. 2006;43:158-64.
- Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;9:R28.
- Bao T, Prowell T, Stearns V. Chemoprevention of breast cancer: tamoxifen, raloxifene, and beyond. *Am J Occup Ther*. 2006;13:337-48.
- Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007.
- Domchek SM, Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in women at increased cancer risk. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:27-30.
- Singleton SE, Greene FL. Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification. *Semin Surg Oncol*. 2003;21:53-9.
- van Gestel YR, Voogd AC, Vingerhoets AJ, et al. A comparison of quality of life, disease impact and risk perception in women with invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer*. 2007;43:549-56.
- Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Roukema JA. Breast carcinoma diagnosis, treatment, and prognosis before and after the introduction of mass mammographic screening. *Cancer*. 2004;100:1337-44.
- Paulinelli RR, Moreira MAR, Freitas-Júnior RD. Ultra-sonografia no diagnóstico do câncer de mama: realidade atual e possibilidades para o futuro. *Rev Bras Mastol*. 2003;13:168-73.
- Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast*. 2007.
- Bermejo-Perez MJ, Marquez-Calderon S, Llanos-Mendez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007;121:225-31.
- van Roosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF, Hoogerbrugge N, van Daal WA. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2002;20:2092-100.
- Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115:891-909.
- Barton MB, West CN, Liu IL, et al. Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;61-6.
- McGaughey A. Body image after bilateral prophylactic mastectomy: an integrative literature review. *J Midwifery Womens Health*. 2006;51:e45-9.
- Eisinger F. Prophylactic mastectomy: ethical issues. *Br Med Bull*. 2007.
- Liden A, Berglund G, Hansson MG, et al. Genetic counselling for cancer and risk perception. *Acta Oncol*. 2003;42:726-34.
- Mincey BA. Genetics and the management of women at high risk for breast cancer. *Oncologist*. 2003;8:466-73.
- Palmero EI, Ashton-Prolla P, Da Rocha JC, et al. Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns*. 2007.
- Araújo SS, Cunha ACR, Garrafa V. Mastectomia profilática: reflexões bioéticas. *Bioética*. 2005;13:23-36.
- Scheuffer O. Satisfaction with breast reconstruction in women with bilateral prophylactic mastectomy: a descriptive study. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116:1167-8.
- Khairy GA, Guraya SY, Ahmed ME, Ahmed MA. Bilateral breast cancer. Incidence, diagnosis and histological patterns. *Saudi Med J*. 2005;26:612-5.

Neoplasia lobular e seu significado à biópsia percutânea

Lobular neoplasia – the significance of percutaneous biopsy findings

Giuliano Barboni Leite¹, Gil Facina¹, Afonso Celso Pinto Nazário¹

¹Departamento de Ginecologia da Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).
Correspondência para: Giuliano Barboni Leite. Rua Botucatu, 527 Vila Clementino, 04023-061, São Paulo, SP,
e-mail: giulianobarboni@hotmail.com

Recebido em: 10/8/2007. Aceito após modificações em: 18/4/2008

Palavras-chaves

Neoplasia lobular;
Biópsia percutânea;
Recomendação.

Keywords

Lobular neoplasia;
Percutaneous biopsy;
Management.

RESUMO

Ao longo dos últimos anos, drásticas mudanças ocorreram na incidência, no diagnóstico, na classificação, na natureza e no tratamento das doenças mamárias, particularmente em relação aos carcinomas *in situ*, e ao emprego de biópsias percutâneas para avaliação das lesões detectadas à mamografia. A maioria dos consensos e das recomendações, quando o diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é feito pela biópsia por agulha grossa, é prosseguir a investigação com a biópsia excisional. Entretanto, o significado da neoplasia lobular diagnosticada por meio de biópsia estereotáxica representa novo campo de debate.

ABSTRACT

Dramatic changes occurred in the incidence, diagnosis, classification, nature, and management of the breast diseases during the last years, particularly between the in situ carcinomas and the role of percutaneous biopsies used for the mammographic lesions. The vast majority of consensus recommends excisional biopsy following a result of ductal in situ carcinoma obtained by core biopsies. But there are a lot of questions when lobular carcinoma is encountered after stereotaxis biopsies.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama, atualmente, é a segunda neoplasia mais freqüente entre as mulheres, após o câncer de pele, sendo esperados aproximadamente 50 mil novos casos da doença para o ano de 2008 no Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca). Nos Estados Unidos são diagnosticados mais de 200 mil casos por ano, resultando mais de 40 mil mortes decorrentes do carcinoma mamário¹.

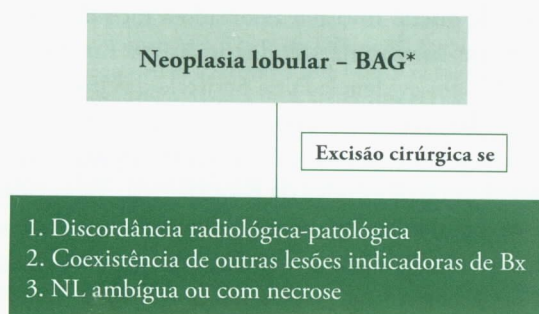
O largo emprego do rastreamento mamográfico, como parte integrante da atenção à saúde da mulher, provocou drásticas mudanças na incidência, no diagnóstico, na classificação, na natureza e no tratamento das doenças mamárias, ao longo das últimas duas décadas. Estas mudanças têm sido particularmente importantes quando nos referimos aos carcinomas *in situ* das mamas, que podem ser subdivididos, quanto à sua topografia de origem, nas variantes ductais – carcinoma ductal *in situ* (CDIS) – e lobulares – carcinoma lobular *in situ* (CLIS). O Quadro 1 apresenta as principais características clínicas entre CDIS e CLIS².

Paralelamente ao rastreamento mamográfico, a introdução de biópsias percutâneas por agulha grossa para a avaliação das lesões detectadas à mamografia têm revolucionado a abordagem clínica das doenças mamárias, apresentando altas taxas de concordância

Quadro 1. Aspectos clínicos comparativos entre CDIS e CLIS.

	CDIS	CLIS
Idade média	Final da década 50 anos	Final da década 40 anos
Status menopausal	70% pós-menopausa	70% pré-menopausa
Achados MMG	Microcalcificações	nada
Achados clínicos	Nódulos, fluxo, doença de Paget	nada
Risco de CA subseqüente	30-50% em 10 a 18 anos	23-30% em 15 a 20 anos
CA subseqüente		
Ipsilateral	99%	50-60%
Contralateral	1%	40-50%

Page DL, Lagios DL, Jensen RA. *In situ carcinomas of the breast*. In: Bland KI, Copeland EM. *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant disorders*. Missouri: Saunders. 2004;256.



*Biópsia por agulha grossa; NL = neoplasia lobular. Liberman L, et al. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:291-299.

com as biópsias excisionais. Taxas de falso-negativos são relatadas em menos de 2% dos casos³.

A maioria dos consensos e recomendações, quando o diagnóstico de CDIS é feito pela biópsia por agulha grossa, é prosseguir a investigação com a biópsia excisional⁴⁻⁶. Entretanto, o significado da neoplasia lobular diagnosticada por meio de biópsia estereotáxica representa novo campo de debate.

A neoplasia lobular (NL) foi descrita pela primeira vez por Foot e Stewart, em 1941, como uma proliferação lobulocêntrica, sólida, composta por células pequenas e monótonas, podendo assumir distribuição multifocal ou muticêntrica e bilateral⁷. O conceito de NL engloba a hiperplasia lobular atípica (HLA) e o CLIS; representa espectro de lesões que varia desde o envolvimento lobular mínimo até a máxima distensão acinar em diferentes unidades lobulares⁸. O estudo imunoistoquímico das NL exibe características com baixo potencial de proliferação, a saber: receptor de estrogênio positivo, receptor de progesterona positivo, baixos índices de Ki-67 (2% em média), CerbB2

negativo, proteína p-53 negativa, E-cadherina negativa e citoqueratinas de alto peso molecular positivas^{9,10}.

Page, em 1985, subdividiu a NL em HLA, quando se tratava de lesões que comprometiam menos de 50% da extensão do lóbulo, e em CLIS, quando havia mais de 50% da unidade lobular comprometida pela proliferação celular¹¹. Suas observações são sustentadas por estudos epidemiológicos que inferem risco relativo de quatro a cinco vezes para HLA, e oito a 11 vezes para CLIS¹².

Já Tavassoli classificou a NL em três diferentes níveis, proporcionais à proliferação e à distensão acinar, sendo a categoria 1 em que se encontra o menor grau de proliferação e a 3, o maior¹³. No seu estudo com 775 casos de NL diagnosticados por meio de biópsias percutâneas, 80% das lesões foram classificadas NL 2. Ocorreram 140 casos de carcinoma invasor, 14% associados à NL 1 e 23% à NL 3. Entre os carcinomas invasores, o carcinoma lobular invasivo (CLI) esteve correlacionado em 86% das vezes com a NL 3, enquanto o carcinoma ductal invasivo (CDI) foi subseqüente à NL 1 em 89% dos casos¹⁴.

A experiência por décadas expandiu o espectro clínico e patológico da NL com a identificação de variantes morfológicas. O tipo pleomórfico e o tipo em anel de sinete possuem diferentes significados funcionais¹⁵. Há, também, um subgrupo de variantes que pode ser identificados clinicamente, que possui significado diferente da NL encontrada ao acaso¹⁶. Evidências preliminares suportam o fato de que as NL que distendem as unidades ducto-lobulares terminais de maneira maciça, ou apresentem necrose associada, devam ser abordadas de modo mais agressivo do que os casos clássicos^{10,14,17}.

Normalmente, pode-se com facilidade diferenciar, do ponto de vista microscópico, um CDIS do CLIS. Contudo, essas entidades podem ser confundidas caso o CDIS se estenda para lóbulos identificados (cancerização dos lóbulos) ou, pelo inverso, haja envolvimento de ductos extralobulares por CLIS, mimetizando o CDIS. Além desse fato, o CDIS e o CLIS podem coexistir na mesma mama e até na mesma unidade ductolobular, e, por fim, alguns CDIS possuem padrões arquiteturais e citológicos que desviam de seu padrão habitual, o que torna a sua diferenciação com o CLIS, às vezes, extremamente difícil¹⁸. Esses casos ambíguos podem ser esclarecidos com o uso da E-cadherina e citoqueratinas de alto peso molecular¹⁷. A E-cadherina é uma molécula responsável pela adesão celular, mediando a interação com o citoesqueleto de actina via ligação com α , β e γ cateninas. A perda da adesão celular mediada pela E-cadherina resulta descoesão e infiltração celulares. Mutações da E-cadherina podem ser encontradas em 7% das HLA, 68% dos CLIS e 31% dos CLI¹⁹.

A NL ocorre em sua forma pura em 0,5% a 3,6%. O CLIS, por sua vez, tem sido descrito em 2,3% das lesões

mamográficas excisadas, representando 9,8% dos casos classificados malignos²⁰. Cerca de 70% dos casos de NL ocorrem no período pré-menopausa. As NL que apresentam necrose associada acometem mulheres com idade média dez anos superior, quando comparadas àquelas pacientes em que são diagnosticadas as NL clássicas¹⁰.

Durante muitos anos as NL, em especial o CLIS, têm sido consideradas apenas marcadoras de risco, conferindo aumento de aproximadamente 1% ao ano na chance de uma paciente desenvolver câncer de mama. Contudo, observações morfológicas, imunoistoquímicas e epidemiológicas dão evidências de que a NL age não somente como fator de risco mas, também, como precursor direto da neoplasia invasiva¹⁹.

DISCUSSÃO

Crisi *et al.*²⁰ realizaram estudo com pacientes que tiveram diagnóstico de NL pura, por meio de biópsia percutânea. O seguimento com três anos da data do diagnóstico mostrou 14% de câncer, o que representa risco de 4,7% ao ano de desenvolver carcinoma invasor de mama.

Elsheikh *et al.*²¹ avaliaram 33 pacientes com diagnóstico de NL obtido por meio de biópsia por agulha grossa, 29 representados por microcalcificações e quatro por massas. Foram diagnosticados nove casos de câncer após biópsia excisional, representando taxa de subdiagnóstico de 27%. Dentre os nove casos de câncer, sete ocorreram nas pacientes com microcalcificações e duas naquelas com massas, ou seja, em 50% das lesões associadas a massas.

Liberman *et al.*²² obtiveram 16 casos de NL, entre 1.315 biópsias por agulha grossa (1,2%). Foram indicadas 14 biópsias excisionais, assim distribuídas: cinco dos casos apresentavam coexistência de lesões de alto risco (três cicatrizes radiais e duas hiperplasias ductais com atipias); quatro biópsias de fragmento evidenciaram carcinoma lobular *in situ* com características ambíguas e outros cinco casos eram compostos por carcinomas lobulares *in situ* típicos (não-ambíguos). Entre as lesões de alto risco, um carcinoma ductal *in situ* foi diagnosticado pela biópsia de fragmento e entre o grupo de casos ambíguos, a biópsia excisional revelou um caso de carcinoma ductal *in situ* e um caso de carcinoma lobular invasivo. Os exemplos de carcinoma lobular *in situ* típicos não tiveram taxas de subdiagnóstico depois da biópsia excisional.

Após 1.400 biópsias de fragmento, Berg *et al.*²³ obtiveram 25 casos de NL (1,8%), 10 CLIS e 15 HLA. Dos casos de CLIS, oito biópsias excisionais foram realizadas, cinco casos por microcalcificações residuais, e três por massas. Desse montante, três focos de HDA foram evidenciados. Das excisões foram realizadas entre os achados de HLA, em que cinco eram casos representados por microcalcifi-

cações residuais, e um caso, massa. Nesse grupo de lesões, um caso de CDIS foi revelado.

Pacelli *et al.*²⁴ realizaram 3.401 biópsias por agulha grossa, que evidenciaram 12 HLA, 13 CLIS e cinco casos mistos (CDIS + CLIS), que expressavam negatividade para E-cadherina ao estudo imunoistoquímico. Nenhum caso de subdiagnóstico foi observado em 14 biópsias excisionais realizadas para os casos de HLA e CLIS. Nas cinco excisões realizadas para os casos mistos, três casos (60%) tiveram seus diagnósticos modificados.

Fadare *et al.*¹⁰ analisaram 18 casos de CLIS (12 obtidas por biópsias excisionais ou mastectomias e seis por biópsias de fragmento) que apresentavam comedonecrose, a qual correlacionou-se com idade de ocorrência superior à habitualmente observada nos casos de CLIS típico. Do total, 12 casos (67%) de câncer foram assinalados: sete CLI, um carcinoma lobular invasivo pleomórfico, um carcinoma ductal invasivo, um carcinoma invasivo misto (ductal + lobular), um foco de ductal invasivo associado a foco de lobular invasivo e um carcinoma tubular invasivo. Em todos esses casos, a NL foi evidenciada na periferia das lesões.

As perdas das heterozigoses 1q, 16q e 17p são comuns tanto para o CLI quanto para o CLIS, assim como a expressão imunoistoquímica da E-cadherina. Tais evidências sugerem o papel das NL como lesão precursora²⁵.

O carcinoma invasivo subsequente ao diagnóstico de NL é mais comum na mama ipsilateral na proporção de 3:1²⁶. O CLI e suas variantes representam 23% a 82% dos carcinomas subsequentes^{27,28}, contrastando com os 5% a 14% esperados para a população geral²⁹. Liberman *et al.*²² sugerem que um achado de NL na biópsia por agulha grossa deva ser excisado em três situações: quando houver discrepância entre o resultado anatomopatológico e as características mamográficas; na coexistência de lesões de alto risco; e quando os achados patológicos forem indeterminados para CLIS e CDIS.

E como explicar o conceito de que a NL seja fator de risco? O risco em ambas as mamas pode ser explicado pela freqüente distribuição bilateral do CLIS. Mamas que contêm NL freqüentemente possuem CDIS e hiperplasias de células colunares com atipia³⁰. O CDI geralmente provém do componente CDIS e a alta freqüência de CDI entre cânceres subsequentes é provavelmente por causa das diferentes taxas de progressão entre CLIS e CDIS. Além disso, a NL e os tumores de baixo grau mostram freqüentemente perda de heterozigose das mesmas regiões gênicas (16q), sugerindo a possibilidade de um mesmo padrão na gênese dos tumores com estes dois tipos de células³¹.

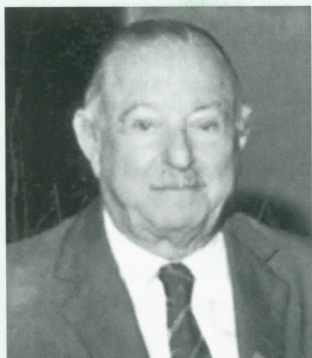
Até o presente momento, não se conseguiu distinguir quais pacientes portadoras de NL desenvolverão câncer. A futura descoberta da assinatura gênica da NL é que poderá alterar de maneira dramática o manejo de tais casos, po-

dendo orientar a conduta diante de diferentes opções, seja por seguimentos rigorosos, quimioprevenção ou tratamento cirúrgico mais agressivo.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde – INCA. Estimativa de câncer no Brasil. [on line]. 2008. Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>.
2. Page DL, Lagios MD, Jensen RA. In situ carcinomas of the breast. In: Bland KI, Copeland EM, editores. *The breast. Comprehensive management of benign and malignant disorders*. Missouri: Saunders; 2004. p. 256-78.
3. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology*. 1994;193:359-64.
4. Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, et al. Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology*. 1994;193:91-5.
5. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxis core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR*. 1995;164:1111-3.
6. Sullivan DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR*. 1994;162:601-8.
7. Foot FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol*. 1941;17:491-9.
8. Rosen PP. Lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia. In: Rosen PP, editores. *Rosen's breast pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
9. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:47-61.
10. Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I, et al. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1445-53.
11. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Atypical hiperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1985;55:2698-708.
12. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:297-301.
13. Tavassoli FA. Lobular neoplasia (atypical hyperplasia and lobular carcinoma in situ). In: Tavassoli FA, editores. *Pathology of the breast*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 373-400.
14. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch*. 2002;440:134-8.
15. Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, et al. Lobular neoplasia. In: Tavassoli FA, Devilee P, editores. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 60-2.
16. Stein LF, Zisman G, Rapelyea JA, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast presenting as a mass. *AJR*. 2002;184:1799-801.
17. Bratthauer GL, Moinfar F, Stamatikos MD, et al. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. *Hum Pathol*. 2002;33:620-7.
18. Jacobs TW. *Pathology Case Reviews*. Sept/Oct 2003;8:211-9.
19. Lerwill, MF. The evolution of lobular neoplasia. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:157-65.
20. Crisi GM, Mandavilli S, Cronin E, Ricci A. Invasive mammary carcinoma after immediate and short-term follow-up for lobular neoplasia on core biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:325-33.
21. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma insitu. A correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:534-43.
22. Liberman L, Sama M, Susnik B, et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR*. 1999;173:291-9.
23. Berg WA, Mrose HE, Ioffe OB. Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle breast biopsy. *Radiology*. 2001;218:503-9.
24. Pacelli A, Rhodes DJ, Amrami KK. Outcome of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: clinical and surgical follow-up of 30 cases. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:591-2.
25. Arpino G, Laucirica R, Elledge M. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Int Med*. 2005;143:446-58.
26. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361:125-9.
27. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk of subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol*. 2005;23:5534-41.
28. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer*. 2004;100:238-44.
29. Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen's breast pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 627.
30. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Assessment of lesions coexisting with various grades of ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch*. 2004;444:340-4.
31. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, et al. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol*. 2005;205:248-54.

CARTA AO EDITOR



Homenagem

Tribute

Prof. Julio Uriburu

Faleceu em 9 de fevereiro deste ano, em Buenos Aires, o Prof. Julio Uriburu, Presidente de Honra da Academia Argentina de Medicina e renomado Mestre em mastologia na América Latina.

Nascido na capital argentina, em 17 de novembro de 1911, herdeiro de duas gerações de médicos, Dr. Uriburu ainda jovem destacou-se como um cirurgião promissor no Hospital Rawson, orientado pelos irmãos Finochietto, destacados especialistas portenhos.

Assumiu a docência, como assistente na cátedra de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de Buenos Aires, aos 32 anos de idade e tornou-se Titular Emérito da mesma em 1982.

Durante sua carreira recebeu numerosos prêmios e condecorações. Conduziu várias sociedades médicas de cirurgia e participou de mais de 100 congressos no seu país e no exterior. Em 1967, foi um dos fundadores da Sociedade Argentina de Mastologia, área em que ganhou seu maior destaque profissional, não apenas em seu país, mas em nível internacional, especialmente no Brasil, onde deixa inúmeros amigos e admiradores, entre os quais me incluo e cuja amizade foi reforçada pela coincidência de antecedentes hereditários provenientes da província basca de San Sebastian.

Autor consagrado de inúmeros trabalhos científicos é reconhecido internacionalmente pela publicação de um livro clássico de patologia mamária, editado em 1977, e com reimpressões sucessivas sob o título de LA MAMA.

Do seu grande relacionamento com os especialistas brasileiros, desenvolvido durante muitos anos no intercâmbio de visitas, resultou a homenagem prestada em 1992, em São Paulo, com a concessão do título de Mestre da Mastologia Latino-Americana. Paralelamente, também devem ser lembrados os contatos profissionais vividos na casa da rua Azcuenaga, com a família Uriburu, tendo a esposa Matecita no papel de mestre anfitriã.

Antônio Franco Montoro

Instruções aos autores

A Revista Brasileira de Mastologia (ISSN 0140-8058) é uma publicação científica trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia dirigida a mastologistas, ginecologistas, cirurgiões e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da mastologia e áreas correlatas. Está aberta a contribuições nacionais e internacionais.

Os manuscritos que atenderem à política editorial e às Instruções aos autores serão encaminhados aos editores, que considerarão o mérito científico da contribuição. Aprovados nessa fase, os manuscritos serão encaminhados para dois revisores de reconhecida competência na temática abordada. Na seleção dos manuscritos para publicação, avalia-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia utilizada. O sigilo é garantido em todo o processo de revisão. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas a fim de que o trabalho seja aceito para publicação. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas logo que possível, devendo justificar, se for o caso, o motivo do não atendimento das sugestões. Não havendo retorno do trabalho depois de dois meses, será considerado que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e as declarações contidos nos trabalhos são de responsabilidade dos autores.

A Revista publica contribuições nas seguintes categorias

- 1) Artigos Originais.** Contribuições destinadas à divulgação de resultados de pesquisas inéditas tendo em vista a relevância do tema, o alcance e o conhecimento gerado para a área da pesquisa. Devem ter de 2 a 4 mil palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de cinco]) e referências [máximo de 30]. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
- 2) Relatos de Caso.** São manuscritos relatando casos clínicos inéditos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Devem observar a estrutura: *Introdução*, *Relato do caso* (com descrição do paciente, resultados de exames clínicos, seguimento, diagnóstico), *Discussão* (com dados de semelhança na literatura) e *Conclusão*. Devem conter a bibliografia consultada e não devem ter mais de 1.500 palavras e 20 referências.
- 3) Artigos de Revisão.** Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre determinado assunto, de modo a conter uma análise comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa e devendo conter conclusões. Devem ser descritos os procedimentos adotados para a revisão, bem como as estratégias de busca, seleção e avaliação dos artigos, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Sua extensão máxima deve ser de 4 mil palavras e o número máximo de referências bibliográficas de 40. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pelo Editor-Chefe e Editores Associados. Os artigos desta categoria são habitualmente encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. Contribuições espontâneas poderão ser aceitas. O número de autores das revisões poderá variar entre um a três, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Deve apresentar Título, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos) e Referências. As instruções gerais para figuras, tabelas e referências são as mesmas dos artigos originais.
- 4) Artigos de Atualização.** São artigos que seguem a mesma formatação de um artigo original e que discorrem sobre um assunto relevante para a especialidade ou tema que levanta polêmica. Devendo conter até 20 referências bibliográficas que resgatem a forma como o assunto foi tratado anteriormente. Podem incluir temas de cunho histórico.
- 5) Editoriais.** São escritos pelos Editores abordando temas diversos da especialidade e/ou relativos à revista ou por especialistas, a convite do Conselho Editorial, discutindo um ou mais artigos publicados naquele número da revista, e que apresentam interesse especial para os leitores.
- 6) Cartas ao Editor.** Inclui cartas que visam a comentar ou a discutir artigos recentemente publicados na revista ou a relatar resumidamente pesquisas originais ou achados científicos significativos. Não devem ultrapassar 600 palavras e 5 referências.

Informações gerais

O manuscrito enviado para publicação poderá ser redigido em português, espanhol ou inglês.

O material enviado para análise não poderá ter sido submetido simultaneamente para publicação em outras revistas nem publicado anteriormente.

A Revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

Conflitos de interesses devem ser mencionados, mesmo a sua inexistência. Incluir relações com a) *conflitos financeiros*, como empregos, vínculos profissionais, financiamentos, consultoria, propriedade, participação em lucros ou patentes relacionados a empresas, produtos comerciais ou tecnologias envolvidas no manuscrito; b) *conflitos pessoais*: relação de parentesco próximo com proprietários e empregadores de empresas relacionadas a produtos comerciais ou tecnologias envolvidas no manuscrito; c) *potenciais conflitos*: situações ou circunstâncias que poderiam ser consideradas capazes de influenciar a interpretação dos resultados.

No texto deverá ser mencionada a submissão e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.

Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do MS e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (1) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados; (2) redação ou revisão do MS de forma intelectualmente importante; e (3) aprovação final da versão a ser publicada. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder a seis.

Instruções para o envio dos manuscritos

Os trabalhos devem ser enviados preferencialmente por via eletrônica para o endereço: revistabrasileirademastologia@gmail.com. Concomitantemente, os autores devem enviar, por via postal, uma carta de apresentação do artigo ao Editor-Chefe. Nessa carta deverão ser incluídas informações de potenciais conflitos de interesse, uma declaração de que o manuscrito está sendo submetido apenas à Revista Brasileira de Mastologia, a concordância com as normas editoriais e a transferência de *copyright* para a Revista. Endereço para correspondência: Rua Mato Grosso, 306; cj. 1611, Higienópolis, 01239-040, São Paulo, SP.

Os autores serão informados, por e-mail, do recebimento do trabalho e o número de protocolo na Revista.

Preparo dos manuscritos

As normas a serem seguidas foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* disponível também para consulta no endereço eletrônico: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Apresentação do texto

Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®.

Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas Referências Bibliográficas. Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez em que forem mencionadas no texto.

Na Página de Rosto apresentar o título do trabalho; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, titulação, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

Resumo

O Resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Todos os artigos submetidos deverão ter resumo em português ou espanhol e em inglês (*abstract*), entre 150 e 250 palavras. Para os Artigos Originais, os resumos devem ser estruturados incluindo *objetivos*, *método*, *resultados* e *conclusões*. Para as demais categorias, o formato dos resumos pode ser o narrativo, mas preferencialmente com as mesmas informações. Não devem conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, extraídos do vocabulário "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS – www.bireme.br), quando acompanharem os resumos em português ou espanhol, e do *Medical Subject Headings* - MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), quando acompanharem o "Abstract". Se não forem encontrados descritores disponíveis para cobrir a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

Introdução

Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identificar os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dar as referências, além da descrição resumida do método. Descrever também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. Nos Relatos de Casos, as seções Material e Métodos e Resultados são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Resultados

Deve se limitar a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações e comparações. Apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, tabelas e figuras.

Discussão

Deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura, realçando as informações novas e originais obtidas na investigação. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Comparar e relacionar as observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explicar as implicações dos achados, suas limitações e fazer as recomendações decorrentes. A Discussão deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional. Para Relatos de Casos, basear a Discussão em ampla e atualizada revisão da literatura.

Agradecimentos

Podem ser registrados agradecimentos, em parágrafo não superior a três linhas, dirigidos a instituições ou indivíduos que prestaram efetiva colaboração para o trabalho.

Referências

As referências devem ser listadas ao final do artigo, numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, baseadas no estilo Vancouver (consultar: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Medical Publication" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou "in press" indicando-se o periódico, volume e ano.

Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das Referências Bibliográficas.

Para todas as referências, citar todos os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão "et al."

A seguir estão alguns exemplos dos principais tipos de citações de referências em artigos científicos. Para maiores detalhes, os autores devem consultar as normas completas em www.icmje.org.

• Artigos em revistas**Formato impresso:**

"Autor(es). Título do artigo. Revista. Ano;Volume(Número): páginas".

Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: na enduring star. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(4):258-60.

Morrow M. Magnetic resonance imaging in the breast cancer patient: curb your enthusiasm. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):352-3.

World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284(23):3043-5.

Artigo eletrônico na Internet publicado antes da versão impressa:

Bonadonna G, Valagussa P, Veronesi U. Lessons from the initial adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil studies in operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):342-4. [Epub].

• Livro

"Autor(es). Título. Edição. Local de publicação: Editora; Ano".

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.

• Capítulos de livro

"Autor(es). Título do Livro. Edição. Local de Publicação Editores; Data. N^o do Capítulo, Nome do Capítulo; Páginas".

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

• Teses/dissertação

"Autor. Título da tese [dissertação]. Cidade: Instituição; Ano".

• Artigo eletrônico na Internet sem versão impressa

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Aromasin* (exemestano) é um inativador irreversível da enzima aromatase, atuando pela sua similaridade estrutural com o substrato natural da aromatase, a androstenediona. O exemestano leva a uma depleção dos níveis de estrógeno e a privação estrogênica por inibição da aromatase é um tratamento eficaz e seletivo do câncer de mama hormônio-dependente em mulheres pós-menopausadas. **Indicações:** tratamento adjuvante em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido, após o tratamento com tamoxifeno durante 2 ou 3 anos (o tempo total do tratamento deve ser de 5 anos, sendo 2-3 anos com tamoxifeno e 3-2 anos de Aromasin*, de modo seqüencial); tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas; tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica. Aromasin* é também indicado para o tratamento hormonal de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrogênicos e/ou inibidores não-esteroidais da aromatase ou progestágenos. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, a mulheres pré-menopausadas, a gestantes ou lactantes. **Advertências e precauções:** Aromasin* não deve ser administrado a mulheres pré-menopausadas; sempre que for clinicamente apropriado, o estado pós-menopáusicico deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol. Aromasin* não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrógenos, pois esses antagonizam sua ação farmacológica. Foram relatados casos de sonolência, astenia e tontura com o uso do fármaco; sendo assim, as pacientes devem ser advertidas de que, se ocorrerem esses sintomas, sua capacidade física e/ou mental necessária para operar máquinas ou dirigir automóveis poderá ser prejudicada. Durante o tratamento adjuvante com Aromasin*, mulheres com osteoporose ou com risco de osteoporose devem ter a densidade mineral óssea avaliada por densitometria óssea ao iniciar o tratamento. **Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos. Interações medicamentosas:** evidências *in vitro* demonstraram que o fármaco é metabolizado através do citocromo P450 (CYP) 3A4 e aldocetoreductases, não inibindo qualquer das principais isoenzimas do CYP. **Reações adversas:** os eventos adversos mais comuns relatados foram: insônia, cefaléia, rubor, náusea, aumento da sudorese, fadiga, dores articulares e musculoesqueléticas (vide bula completa do produto). Além disso, foi observada linfopenia sem repercussões infecciosas em aproximadamente 20% das pacientes tratadas com Aromasin*, particularmente em pacientes com linfopenia preexistente. Foram ocasionalmente reportadas trombocitopenia e leucopenia. Também foram observadas ocasionalmente elevações de enzimas hepáticas e da fosfatase alcalina, principalmente em mulheres com metástases hepáticas ou ósseas ou outras condições com prejuízo da função hepática. **Posologia:** a dose recomendada de Aromasin* é uma drágea de 25 mg, uma vez ao dia, administrada preferencialmente após uma refeição. Para pacientes com câncer de mama inicial, o tratamento com Aromasin* deve continuar até completar cinco anos de terapia endócrina adjuvante, ou até recorrência local ou distante ou novo câncer de mama contralateral. Para pacientes com câncer de mama avançado, o tratamento com Aromasin* deve ser mantido, até que a progressão do tumor se torne evidente. Não são necessários ajustes posológicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal. **Superdosagem:** estudos clínicos com a utilização de uma dose única de até 800 mg a voluntárias sadias e de uma dose de até 600 mg por dia a mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado foram bem toleradas. Não existe um antídoto específico para a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. Quando necessário, está indicada a assistência de suporte geral, incluindo a monitoração freqüente dos sinais vitais e a observação rigorosa da paciente. **Apresentação:** drágeas com 25 mg em embalagem contendo 30 unidades. **USO ADULTO. USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto (**aro06**). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda., Rua Alexandre Dumas, 1860 – Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP – CEP 04717-904. Tel.: 0800-16-7575. **Aromasin* - MS – 1.0216. 0141.**

Referência bibliográfica: 1. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Feb 15;369(9561):559-70.
A Pfizer reserva-se o direito de alterar ou interromper o Programa Mais Pfizer a qualquer momento, sem aviso prévio.

ARIMIDEX® anastrozol 1 mg**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO.** Comprimidos revestidos. Embalagem com 28. **USO ADULTO. COMPOSIÇÃO.** Cada comprimido contém: anastrozol 1 mg. Excipientes q.s.p. 1 comprimido. Excipientes: amido de glicolato de sódio, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, macrogol 300, hipromelose e povidona. **INFORMAÇÕES AO PACIENTE. Ação esperada do medicamento:** A melhora dos sintomas é observada com o decorrer do tratamento. **Cuidados de armazenamento:** Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Se o seu médico interromper o tratamento, os comprimidos devem ser descartados de modo apropriado. **Prazo de validade:** vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido. Gravidez e lactação:** ARIMIDEX é contra-indicado durante a gravidez e amamentação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. **Cuidados de administração:** Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O comprimido de ARIMIDEX não deve ser mastigado. Ingrida-o inteiro com água. Tente tomar seu comprimido no mesmo horário todos os dias. Você deve tomar ARIMIDEX conforme a prescrição de seu médico. Entretanto, se deixar de tomar uma dose, não tome uma dose adicional. Apenas retorne ao tratamento habitual. Se tomar uma dose maior do que a normal, entre em contato com seu médico ou procure o hospital mais próximo. **Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. **Reações adversas:** Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Pode ocorrer o aparecimento de efeitos indesejáveis como ondas de calor, sensação de fraqueza, astenia, dor articular, secreta vaginal, afimamento dos cabelos, náuseas, diarreia, cefaléia, Síndrome do Túnel do Carpo, aumento das enzimas hepáticas e biliares, sangramento vaginal, anorexia (perda do apetite), aumento do colesterol no sangue, vômitos, sonolência, erupções cutâneas e alergias. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. Ingestão concomitante com outras substâncias:** Enquanto estiver em tratamento com ARIMIDEX, não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico. **Contra-indicações e precauções:** ARIMIDEX é contra-indicado em todos os casos de hipersensibilidade a quaisquer de seus componentes. Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças. ARIMIDEX não deve ser administrado a mulheres na pré-menopausa. Informe seu médico se estiver sofrendo de alguma doença que afete o fígado ou os rins. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Se você for internada, informe a equipe médica de que está tomando ARIMIDEX. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas:** É improvável que ARIMIDEX comprometa a capacidade das pacientes de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, tem sido descrita a ocorrência de astenia e sonolência com o uso deste medicamento. Na vigência desses sintomas, deve-se ter cautela quando se dirige ou se opera uma máquina. **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE. INFORMAÇÕES TÉCNICAS. CARACTERÍSTICAS. Propriedades Farmacodinâmicas.** ARIMIDEX é um potente inibidor não-hormonal da aromatase e altamente seletivo. Em mulheres na pós-menopausa, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona através do complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. Subsequentemente, a estrona é convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulante produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama. Nas mulheres na pós-menopausa, ARIMIDEX em dose diária de 1 mg, produziu supressão do estradiol superior a 80%, usando-se um método altamente sensível. ARIMIDEX não possui atividade prostaglandina, androgênica ou estrogênica. Doses diárias de ARIMIDEX de até 10 mg não possuem nenhum efeito na secreção de cortisol ou de aldosterona medida antes ou depois do teste de estímulo com ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) padronizado. Por essa razão, não é necessário administrar suplementos corticóides. Um programa extenso de estudos clínicos de Fase II mostrou que ARIMIDEX em um tratamento efi caz do câncer de mama inicial e do câncer de mama avançado, adequado para terapia endócrina, em mulheres na pós-menopausa. **Tratamento adjuvante primário no câncer de mama inicial:** Em um estudo amplo de Fase III, conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável tratadas por 5 anos, foi demonstrado que ARIMIDEX é estatisticamente superior ao tamoxifeno quanto à sobrevida livre de doença. Uma maior magnitude dos benefícios foi observada para sobrevida livre de doença a favor de ARIMIDEX vs tamoxifeno na população receptor hormonal positiva prospectivamente definida. ARIMIDEX foi estatisticamente superior ao tamoxifeno em relação ao tempo até a recorrência. A diferença foi de maior magnitude que a sobrevida livre de doença para ambas as populações de Intensão de Tratamento (ITT) e receptor hormonal positiva. ARIMIDEX foi estatisticamente superior ao tamoxifeno em termos de tempo até a recorrência a distância. Existe também uma tendência numérica a favor do ARIMIDEX para sobrevida livre de doença a distância. A incidência de câncer de mama contralateral foi estatisticamente reduzida para ARIMIDEX comparado com tamoxifeno. O benefício da sobrevida global do tamoxifeno foi mantido com ARIMIDEX. Uma análise adicional do tempo até o óbito após a recorrência mostrou uma tendência numérica em favor de ARIMIDEX comparada com tamoxifeno. Em geral ARIMIDEX foi bem tolerado. Os eventos adversos a seguir foram reportados independentes da causalidade. Pacientes recebendo ARIMIDEX tiveram uma diminuição dos fogachos, sangramento vaginal, corrimento vaginal, câncer endometrial, eventos venosos tromboembólicos e eventos cerebrovasculares isquêmicos comparados com pacientes que receberam tamoxifeno. Pacientes recebendo ARIMIDEX tiveram um aumento nas dores articulares (incluindo artrites, artroses e artralgia) e fraturas comparadas com pacientes recebendo tamoxifeno. Uma taxa de fratura de 22 para 1000 pacientes por ano foi observada com ARIMIDEX e 15 para 1000 pacientes por ano com o grupo de tamoxifeno em um seguimento mediano de 68 meses. A taxa de fraturas para ARIMIDEX foi menor que a média de fraturas reportadas na população pós-menopausa de idade semelhante. A combinação de ARIMIDEX e tamoxifeno não demonstrou benefício em relação a efi cácia em comparação com tamoxifeno em todas as pacientes com também na população receptor hormonal positiva. Este braço de tratamento foi descontinuado do estudo. **Tratamento adjuvante do câncer de mama inicial para pacientes em tratamento com tamoxifeno.** Em um estudo de fase III (ABCSG 8), conduzido em 2579 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor hormonal positivo, as pacientes que estavam em tratamento adjuvante com tamoxifeno tiveram uma sobrevida livre de doença superior quando substituíram o tratamento para ARIMIDEX comparado com as que permaneceram com tamoxifeno. O tempo para qualquer recorrência, o tempo para recorrência local ou a recorrência a distância, e o tempo até a recorrência a distância, confirmaram uma vantagem estatística para o ARIMIDEX, consistente com os resultados de sobrevida livre de doença. A incidência de câncer de mama contra-lateral foi muito baixa nos dois braços de tratamento, com uma vantagem numérica para ARIMIDEX. A sobrevida global foi similar para os dois grupos de tratamento. Outros dois estudos similares (GAB/ARNO95 e ITA) com ARIMIDEX, assim como uma análise combinada do ABCSG 8 e GAB/ARNO 95, suportam estes resultados. O perfil de segurança de ARIMIDEX nestes três estudos foi consistente com o perfil de segurança conhecido estabelecido em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor hormonal positivo. **Propriedades Farmacocinéticas.** A absorção de anastrozol é rápida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem tipicamente dentro de 2 horas a partir da administração (em condições de jejum). O anastrozol é eliminado lentamente, com uma meia-vida de eliminação plasmática de 40 a 50 horas. A alimentação reduz levemente a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Não se espera que uma pequena alteração na taxa de absorção resulte em um efeito clinicamente signifi cativo nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico durante a administração de uma dose diária de ARIMIDEX. Depois de 7 doses (de 1 mg/dia), são obtidos aproximadamente 90% a 95% das concentrações plasmáticas de anastrozol no estado de equilíbrio dinâmico. Não existem evidências de que os parâmetros farmacocinéticos de anastrozol dependam do tempo ou da dose. A farmacocinética do anastrozol é independente da idade em mulheres na pós-menopausa. A farmacocinética não foi estudada em crianças. O anastrozol apresenta somente 40% de ligação às proteínas plasmáticas. O anastrozol é metabolizado extensivamente por mulheres na pós-menopausa sendo que menos de 10% da dose é excretada na urina sob forma inalterada em até 72 horas da administração. O metabolismo do anastrozol ocorre por N-desalquilação, hidroxilação e glicuronidação. Os metabólitos são excretados primariamente através da urina. O triazol, o principal metabólito no plasma e na urina, não inibe a aromatase. A depuração oral aparente de anastrozol em voluntários com cirrose hepática ou insufi ciência renal estável situou-se dentro do intervalo observado em voluntários normais. **Dados de segurança pré-clínica.** Toxicidade aguda: Nos estudos de toxicidade aguda em roedores, a dose letal mediana do anastrozol foi superior a 100 mg/kg/dia por via oral e superior a 50 mg/kg/dia por via intraperitoneal. No estudo de toxicidade aguda oral em cães, a dose letal mediana foi superior a 45 mg/kg/dia. Toxicidade crônica: Os estudos de toxicidade de doses múltiplas utilizaram ratos e cães. Não foram estabelecidos níveis sem efeito para o anastrozol nos estudos de toxicidade, mas os efeitos que foram observados com a dose baixa (1 mg/kg/dia) e com doses médias (cães: 3 mg/kg/dia; ratos: 5 mg/kg/dia), relacionaram-se com as propriedades farmacológicas ou indutoras enzimáticas do anastrozol e não foram acompanhadas por alterações tóxicas ou degenerativas. Mutagenicidade: Os estudos de toxicologia genética com o anastrozol demonstram que ele não é mutagênico ou clastogênico. Toxicologia reprodutiva: A administração oral de anastrozol em ratas e coelhas grávidas não produziu efeitos teratogênicos em doses de até 1,0 e 0,2 mg/kg/dia, respectivamente. Os efeitos que foram observados (aumento da placenta em ratas e falha da gravidez em coelhas), estavam relacionados com a farmacologia do composto. A administração oral de anastrozol em ratas levou a alta incidência de infertilidade na dose de 1 mg/kg/dia e aumentou a perda pré-implantação na dose de 0,02 mg/kg/dia. Estes efeitos estavam relacionados com a farmacologia do composto e foram completamente revertidos após um período de 5 semanas sem o tratamento. A sobrevida das ninhadas das ratas que receberam anastrozol em doses $\geq 0,02$ mg/kg/dia (a partir do 17° dia de gestação ao 22° dia após o parto) foi comprometida. Esses efeitos foram relacionados com os efeitos farmacológicos do composto no parto. Não houve reações adversas no comportamento ou desempenho reprodutivo da ninhada de primeira geração atribuído ao tratamento materno com anastrozol. Carcinogenicidade: Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em ratos resultou em um aumento na incidência de neoplasias hepáticas e pólipos estromais uterinos nas fêmeas e adenomas da tireóide nos machos com a dose elevada (25 mg/kg/dia) somente. Essas alterações ocorreram com uma dose que representa uma exposição 100 vezes superior à que ocorre com as doses terapêuticas em humanos, e não são consideradas de relevância clínica. Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em camundongos, resultou na indução de tumores benignos de ovário e modi fi cações na incidência de neoplasias linfocitárias (menos sarcomas histiocitárias nas fêmeas e mais mortes resultantes dos linfomas). Essas alterações são consideradas conseqüentes à da inibição especifi ca da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento de pacientes com anastrozol. **INDICAÇÕES:** Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa. Os benefícios do tratamento com ARIMIDEX foram observados em pacientes com tumores receptor hormonal positivos. Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo ARIMIDEX como tratamento adjuvante para câncer de mama inicial. Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. **CONTRA-INDICAÇÕES:** ARIMIDEX é contra-indicado para grávidas, lactantes e pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou a qualquer outro componente da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças ou em mulheres na pré-menopausa porque a segurança e a efi cácia não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. ARIMIDEX não foi investigado em pacientes com insufi ciência renal ou hepática severa. O risco/benefício potencial para tais pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração de ARIMIDEX. Como ARIMIDEX diminui os níveis de estrogênio circulante ele pode causar uma redução na densidade mineral óssea e como uma possível conseqüência, o aumento do risco de fraturas. Use durante a gravidez e lactação: ARIMIDEX é contra-indicado durante a gravidez e lactação. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.** Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de ARIMIDEX e outras drogas resulte em interações medicamentosas clinicamente signifi cativas mediadas pelo citocromo P450. Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente signifi cativas em pacientes tratadas com ARIMIDEX que também receberam outras drogas geralmente prescritas. Não ocorreram interações clinicamente signifi cativas com bifosfonatos. O tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com ARIMIDEX, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica. **REAÇÕES ADVERSAS.** ARIMIDEX geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido de leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. As reações observadas são:

* Em estudos clínicos, a Síndrome do Túnel do Carpo, foi relatada em maior quantidade em pacientes recebendo ARIMIDEX, do que nas tratadas com tamoxifeno. Porém, a maioria desses eventos ocorreu em pacientes com fatores de risco identifi cados para o desenvolvimento destas condições. ** O sangramento vaginal foi raramente relatado, principalmente nas pacientes com câncer de mama avançado e durante as primeiras semanas após mudarem de um tratamento hormonal para o tratamento com ARIMIDEX. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada. *** As reações adversas foram principalmente leves ou moderadas, exceto a anorexia que foi leve. Em um amplo estudo de fase III conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável tratadas por 5 anos, eventos de isquemia cardiovascular foram relatados com maior frequência nas pacientes tratadas com ARIMIDEX comparado com as tratadas com tamoxifeno, apesar desta diferença não ser estatisticamente signifi cante. A diferença observada foi principalmente devido a mais relatos de angina pectoris e estava associada ao sub-grupo de pacientes com doença isquêmica cardíaca pré-existente. **POSOLOGIA E MODO DE USAR.** Adultos (incluindo idosos): 1 mg por via oral uma vez ao dia. **Crianças:** O uso de ARIMIDEX em crianças não é recomendado. **Insufi ciência renal:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (vide Precauções e Advertências). **Insufi ciência hepática:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (vide Precauções e Advertências). **SUPERDOSAGEM.** A experiência clínica com a superdosagem acidental de ARIMIDEX é limitada. Não existem relatos onde o paciente tenha tomado dose superior a 60 mg. Não foram observados efeitos tóxicos nem efeitos adversos clinicamente relevantes. Toxicidade aguda foi observada em animais com dose superior a 45 mg/kg (equivalente a 2,7 g). Foram realizados estudos clínicos com várias doses de ARIMIDEX, até 60 mg em dose única, administrada em voluntários sadios do sexo masculino, e até 10 mg por dia, administrados em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Essas doses foram bem toleradas. Não foi estabelecida uma dose única de ARIMIDEX que resulte em sintomas que ponham a vida em risco.

Frequência	Sistemas	Reações Adversas
Muito comum ($\geq 10\%$)	Vascular	Fogachos***
Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Geral	Astenia***
	Músculo-esquelético, tecido conjuntivo e ósseo	Dor nas articulações / Enrijecimento***
	Sistema reprodutor e mama	Secura vaginal***
	Pele e tecido subcutâneo	Adelgaçamento do cabelo***, Rash***
	Gastrointestinal	Náusea, Diarreia ***
	Sistema nervoso	Cefaléia***, Síndrome do Túnel do Carpo*
	Alterações hepatobiliares	Aumento da fosfatase alcalina, da alanina aminotransferase e do aspartato aminotransferase
Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Sistema reprodutor e mama	Sangramento vaginal**/****
	Metabolismo e nutrição	Anorexia***, Hipercolesterolemia***
	Gastrointestinal	Vômito***
	Sistema nervoso	Sonolência***
	Alterações hepatobiliares	Aumento na gama GT e bilirrubina, Hepatite
Muito rara ($< 0,01\%$)	Pele e tecido subcutâneo	Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Reações alérgicas incluindo angioedema, urticária e anafilaxia

Não existe nenhum antídoto especifi co contra a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. No tratamento de uma superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de que múltiplos agentes possam ter sido tomados. Pode-se induzir o vômito, se o paciente estiver desperto. A diálise pode ser útil, porque ARIMIDEX não apresenta uma elevada ligação às proteínas. Estão indicadas medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e a observação estreita do paciente. **PACIENTES IDOSAS.** Vide Posologia. MS - 1.1618.0063. Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097. Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - Newark - Delaware - EUA. Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfi eld - Cheshire - Reino Unido. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 - CNPJ 00.318.797/0001-00. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Indústria Brasileira. Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CDS 03/07. Jul/07. SAC: 0800-0145578

Anastrozol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999. Forma farmacêutica e apresentação. Comprimido revestido, 1 mg. Embalagens contendo 28 comprimidos. **INDICAÇÕES** Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa. Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo anastrozol como tratamento adjuvante para câncer de mama inicial. Tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. **CONTRA-INDICAÇÕES** anastrozol é contra-indicado durante a gestação ou lactação e para pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou aos outros componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS** Não se recomenda o uso de anastrozol em crianças porque a segurança e a eficácia não estão bem estabelecidos neste grupo de pacientes. Anastrozol não foi investigado em pacientes com insuficiência renal ou hepática severa. O risco/benefício potencial para tais pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração de anastrozol. Uso durante a gravidez e lactação Anastrozol é contra-indicado durante a gravidez e lactação. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de anastrozol e outras drogas resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo citocromo P450. Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre a segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratados com anastrozol que também receberam outras drogas geralmente prescritas. Não ocorreram interações clinicamente significativas com bifosfonados. Tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com anastrozol, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica. **REAÇÕES ADVERSAS** Anastrozol geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. As reações observadas são: rubores, astenia, dores nas articulações, enrijecimento, secura vaginal, adelgaçamento do cabelo, rash, náuseas, diarreia, cefaléia, sangramento vaginal, anorexia, hipercolesterolemia, vômito, sonolência, eritema, síndrome de Stevens-Johnson. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO** Adultos (incluindo idosos): 1 mg por via oral uma vez ao dia. Crianças: O uso de anastrozol em crianças não é recomendado. Insuficiência renal e insuficiência hepática: Não se recomenda nenhuma alteração posológica. Venda sob Prescrição Médica. **USO RESTRITO A HOSPITAIS.** Para maiores informações consulte a bula completa do produto. Reg. MS no. - 1.0043.0931. Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF/SP: 19.258 EURO-FARMA LABORATÓRIOS LTDA. Av. Vereador José Diniz, 3465, Campo Belo, São Paulo – SP e-mail: euroatende@eurofarma.com.br CNPJ 61.190.096/001-92 Central de Atendimento Eurofarma 0800 7043876. Ao persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado.

LETROZOL

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999. FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES: Comprimido revestido 2,5 mg. Embalagens contendo 28 e 100 comprimidos. **INDICAÇÕES:** Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. Letrozol é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizado, positivo para receptor hormonal, para permitir subsequente cirurgia conservadora de mama em mulheres na pós-menopausa com originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve estar de acordo com os padrões atuais. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da formulação. Pré-menopausa endócrina. Gravidez e lactação. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Letrozol não foi investigado em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min. Deve-se considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para cada paciente antes de se administrar letrozol. Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C), a exposição sistêmica e a meia-vida terminal foram aproximadamente o dobro quando comparadas a voluntários saudáveis. Tais pacientes devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Os estudos clínicos de interação com cimetidina e varfarina indicam que a co-administração de letrozol com esses fármacos não resultou em interações clinicamente significativas. Uma revisão dos dados de ensaios clínicos não indicou nenhuma evidência de outra interação clinicamente relevante com outras drogas comumente prescritas. Não existe experiência clínica, até o momento, sobre o uso de letrozol em combinação com outros agentes antineoplásicos. Letrozol inibe, in vitro, a isoenzima 2A6 do citocromo P450 e moderadamente a 2C19. CYP2A6 não tem um papel importante no metabolismo da droga. Em experimentos in vitro letrozol não foi capaz de inibir substancialmente o metabolismo de diazepam (um substrato da CYP2C19) em concentrações aproximadamente 100 vezes maiores do que aquelas observadas no plasma no steady-state (estado de equilíbrio). Deste modo, é improvável que ocorram interações clinicamente relevantes com CYP2C19. Entretanto, deve-se ter cautela quando letrozol for usado em administração concomitante com drogas cuja eliminação é dependente principalmente destas isoenzimas e cujo índice terapêutico é estreito. **REAÇÕES ADVERSAS:** Nos estudos clínicos, as reações adversas foram geralmente de intensidade leve a moderada e raramente graves o suficiente para determinar a descontinuação do tratamento. Muitas das reações adversas podem ser atribuídas tanto à doença básica como às consequências farmacológicas normais da privação de estrógenos (por ex., fogachos e adelgaçamento dos cabelos). **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** Adultos e pacientes idosos A dose recomendada de letrozol é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com letrozol deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos. Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessária para pacientes com insuficiência hepática ou renal (clearance (depuração) de creatinina ≥ 10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. MS - 1.0043.0953.001-4. Farm. Resp. Dra. Sônia Albano Badaró - CRF/SP: 19.258. - EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA. Av. Vereador José Diniz, 3465, Campo Belo, São Paulo – SP e-mail: euroatende@eurofarma.com.br - CNPJ: 61.190.096/0001-92 - CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA – 0800 704 38 76. Ao persistirem os sintomas, seu médico deverá ser consultado.

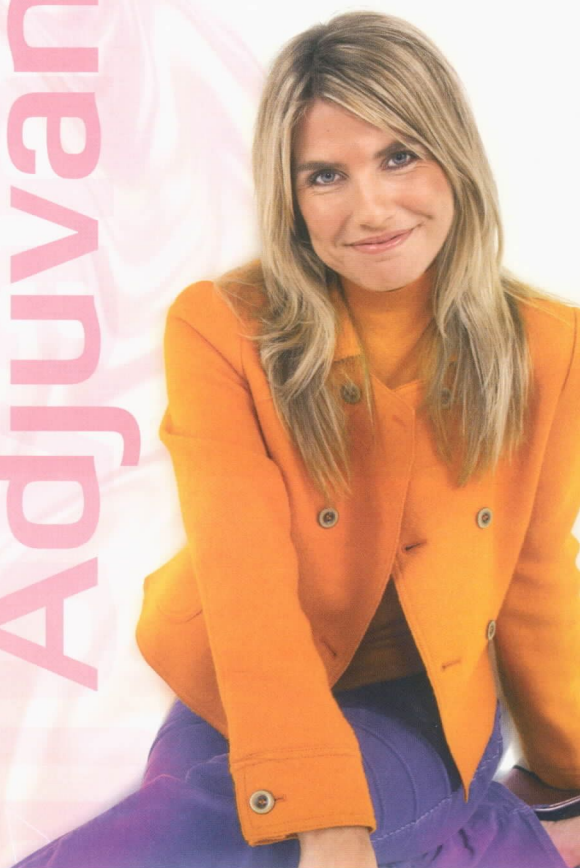
TAMOXIN® (citrate de tamoxifeno)

CLASSE TERAPÊUTICA: ANTINEOPLÁSICOS. **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:** Comprimido Cartucho com 30 comprimidos de 10 mg e 20 mg **USO ADULTO. USO ORAL. COMPOSIÇÃO:** Cada comprimido de 10 mg contém: Citrato de Tamoxifeno 15,20 mg. Cada comprimido de 20 mg contém: Citrato de Tamoxifeno 30,40 mg. Cada 1,52 mg de citrato de tamoxifeno equivale a 1,0 mg de tamoxifeno-base. **INDICAÇÕES:** Tratamento do câncer de mama. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Em pacientes que demonstram reações de sensibilidade à droga ou componentes da fórmula. Não deve ser administrado durante a gravidez. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** Mulheres na pré-menopausa que receberam tamoxifeno para o tratamento de câncer de mama tiveram a menstruação suprimida. Edema Ovariano Cístico: um pequeno número de pacientes com metástases ósseas desenvolvem hipercalcemia, alterações corneais e maculares. O uso prolongado de tamoxifeno pode induzir a alterações endometriais do tipo proliferativo, além de aumentar o risco da paciente desenvolver câncer de endométrio. Faz-se necessário o controle do endométrio através de ultra-sonografia pélvica e transvaginal a cada 6 meses. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não foram relatados casos de interação medicamentosa. **REAÇÕES ADVERSAS:** Ondas de calor, sangramento vaginal, prurido vulvar, intolerância gastrointestinal, dor localizada, cefaléia, tontura, e, ocasionalmente, retenção de líquidos. Hipercalcemia no início do tratamento. Diminuição transitória na contagem de plaquetas, e distúrbios visuais. **POSOLOGIA:** Recomenda-se iniciar o tratamento com 1 comprimido de 10 mg duas vezes ao dia. Se não ocorrer resposta satisfatória dentro de 1 mês, deve-se aumentar a dose para 20 mg duas vezes ao dia. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: **VIDE CARTUCHO.** Para a sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento. MS 1.0043.0582 - Farm. Resp. Dra. Sônia Albano Badaró - CRF/SP: 19.258. - EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA. Av. Vereador José Diniz, 3465, São Paulo – SP e-mail: euroatende@eurofarma.com.br CNPJ 61.190.096/0001-92 Indústria Brasileira. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

O uso de trastuzumabe por 1 ano em pacientes com câncer de mama HER2 positivo em tratamento adjuvante:

- Aumenta significativamente a sobrevida global, ou seja, favorece a diminuição de 34% no risco de morte.
- Proporciona ganho na sobrevida livre de doença.
- O risco de problemas cardíacos é considerado baixo.

Adjuvância



Referências bibliográficas: 1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B e cols. N Engl J Med 2005; 353(16):1661-72. 2. Romand EH, Perez EA, Bryant J e cols. N Engl J Med 2005; 353(16):1673-84.

HERCEPTIN® (trastuzumabe). **Apresentação:** frasco multidose com 440 mg. USO ADULTO. **Composição:** trastuzumabe. **Indicações:** câncer de mama metastático que superexpresse HER2. **Contra-indicações:** hipersensibilidade. **Precauções e Advertências:** descontinuar em reações infusionais graves, tratar e monitorar. Cautela na falência cardíaca: monitorar. Gravidez: avaliar custo/benefício. Lactação: uso não recomendado. **Reações adversas:** dor abdominal, nas costas, no pescoço e torácica, astenia, calafrios, febre, síndrome gripal, cefaleia, infecção, náusea, vômitos, tremores, tontura, erupção cutânea; reações anafilatóides: casos isolados; insuficiência cardíaca; toxicidade hematológica e hepática: infrequente; diarreia; taquicardia, desidratação, edema, hipocalcemia, artralgia, hipertonia, insônia, exacerbação da tosse, dispnéia, epistaxe, faringite, rinite, sinusite, acné, herpes simplex; erupção cutânea. **Posologia:** ataque: 4 mg/kg EV por 90 minutos. Interromper para controlar os sintomas (associados à infusão) e esta pode ser retomada quando houver resolução dos sintomas. Doses subsequentes: 2mg/kg EV por 30 minutos, semanalmente. Uma vez preparada a diluição, deve-se proceder imediatamente a infusão. Caso tenha sido diluída assepticamente, pode ser armazenada durante 24 horas sob refrigeração de 2°C a 8°C. Recomenda-se o uso até a progressão da doença. Não utilizar SG 5% para diluição e não misturar com outras drogas. *Testar HER2 antes de administrar.*

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Material para distribuição exclusiva para profissionais habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. Registro MS-1.0100.0552. Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante a solicitação a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Av. Engenheiro Billings, 1.729 - Jaguaré - CEP 05321 - 900 - São Paulo - SP - Brasil. Direitos reservados - E proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Câncer de mama

O que MAIS você pode fazer pela sua paciente?

Programa



Mais
Mulher

UM NOVO ALIADO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.¹

Todas as pacientes sob tratamento com **Aromasin® (exemestano)**, mediante sua prescrição, podem se inscrever no **Programa Mais Mulher** e se beneficiarem com:

RETIRE AQUI O CARTÃO DA SUA PACIENTE



- Informações sobre a doença e seu tratamento;
- Dicas de saúde e bem-estar;
- Facilidades na aquisição do medicamento.

É FÁCIL SE INSCREVER:

Mediante sua receita e esse cartão Mais Mulher a paciente deve ligar para

0800 12 6644

Ao efetuar o cadastro sua paciente já começa a receber os benefícios do programa.

AROMASIN®
exemestano
drágeas

Primeiro IA
a demonstrar
um ganho de

**17% na
Sobrevida
Global**

p=0,05

com a estratégia
seqüencial vs. continuar
o tratamento com
tamoxifeno.

população com ER+ desconhecido



FalePfizer

0800-16-7575

www.pfizer.com.br

falepfizer@pfizer.com



Bula e referências bibliográficas em outra página desta publicação.

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860 - São Paulo - SP - CEP 04717-904
CNPJ 46.070.868/0019-98 - © Copyright Laboratórios Pfizer Ltda. 2008
Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br
Anúncio dirigido à classe médica.

